

Die Totalsynthese von Cladoniamid G und Cladoniamid F

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

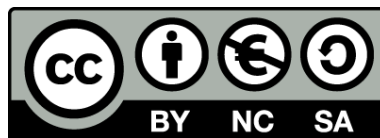
Diplom-Chemikerin

Julia Schütte

aus Velbert

Marburg, 2014

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2010 bis April 2014 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg angefertigt.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer: 1180)
als Dissertation angenommen am 16.05.2014

Erstgutachter: Prof. Dr. Ulrich Koert
Zweitgutachter: Prof. Dr. Gerhard Hilt

Eingereicht am 16.04.2014
Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.2014

Für Dan

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert danke ich für die gute Betreuung und wissenschaftliche Förderung während der Promotion, ein sehr spannendes Thema, das nicht nur in Marburg Interesse weckte, die exzellenten Arbeitsbedingungen sowie die klar strukturierten Seminare, die breites synthetisches Wissen vermittelten, das den Blick über den Tellerrand dieser Arbeit erlaubte.

Bei Herrn Prof. Dr. Hoffmann möchte ich mich für die vielen amüsanten Teepausen bedanken, in denen er nicht nur seine chemische, sondern auch seine Lebenserfahrung mit uns geteilt hat. Seine Anteilnahme und seine Lebensfreude haben mir in schwierigen Situationen meinen Mut und meine Begeisterung für die Synthese zurückgegeben.

Herrn Prof. Dr. Gerhard Hilt danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens und zahlreiche katalytische Ratschläge.

Martina Pfeiffer danke ich für die wertvolle organisatorische Unterstützung, Bestellung von Chemikalien und ihr Mitgefühl in allen Höhen und Tiefen der Promotion.

Der Jürgen-Manchot-Stiftung danke ich für die finanzielle Unterstützung meiner Promotion. Der Firma Evonik Industries danke ich für eine großzügige Chemikalien-Spende.

Frau Dr. Ines Heinemann danke ich für die wiederholte Möglichkeit eines Praktikums und für die Erfahrungen, die ich in ihrem Labor sammeln durfte. Sie ist mir zu einer Mentorin geworden, die meinen Studienverlauf maßgeblich beeinflusst hat.

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Fachbereichs gebührt Dank für die stets schnelle und zuverlässige Durchführung zahlreicher Messungen. Gert Häde, Klaus Pützer, Dr. Ronald Wagner und Dr. Xiulan Xie danke ich für viele NMR-spektroskopische Messungen, Jan Bamberger, Natalia Fritzler, Florian Klos und Dr. Uwe Linne für zahlreiche Massenspektren, Radostan Riedel, Dr. Michael Marsch und Dr. Klaus Harms danke ich für die Kristallstrukturanalysen meiner Verbindungen. Den Mitarbeitern der Werkstätten, Herrn Böth, Herrn Ruhwedel, Herrn Riehl, Herrn Klein und Herrn Peilstöcker danke ich für die zügige und teils kreative Reparatur aller Art von Laborgeräten.

Großer Dank gebührt auch Dr. Carsten Auel und Dr. Michael Schween für ihr großes Engagement in der Lehre und die großartige Zusammenarbeit während der Praktikumsbetreuung.

Ich möchte mich außerdem herzlich bei meinen Vertiefungs- und Bachelorstudenten Sandra Gebhardt, Andreas Bäcker, Maik Assmann, Emre Babaoglu, Eva-Maria Sprenger, Michel Fischer, Henrik Löw, Frank Kilgenstein, Miriam Leonowicz und Helmi Kreinin für die außerordentlich motivierte synthetische Unterstützung und die freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken, die einen großen Teil zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei den ehemaligen und gegenwärtigen Mitgliedern des Arbeitskreises bedanke ich mich für die große Hilfsbereitschaft, zahlreiche fruchtbare Diskussionen, die angenehme Arbeitsatmosphäre, und viele amüsante Gespräche und Unternehmungen abseits der Chemie. Unsere gemeinsame Segeltour, die Kanufahrten, Fußballturniere und vieles mehr werden mir in guter Erinnerung bleiben.

Ein herzlicher Dank gilt Julia Baumeister, Mike Dischmann, Jan Roßbach, Niels Münster, Lars Selter und Frederic Wagner für die zügige und kritische Korrektur dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt Christian König, der mich früh für die organische Synthese und Naturstoffe begeistert hat und mir ein toller Mentor war und ist.

Meinem Laborkollegen Jan Roßbach danke ich für seine Unterstützung im Laboralltag, seine Anteilnahme an allen Höhen und Tiefen, die mit dieser Arbeit verbunden waren und eine schöne gemeinsame Zeit auch abseits des Labors.

Bei Mike Dischmann möchte ich mich für die gemeinsame intensive Zeit im Oval Office bedanken und seinen chemischen Rat, wenn ich so verzweifelt war, dass ich sogar ihn gefragt habe.

Ich möchte mich auch bei Günther Thiele, Paul Jerabek, Veronika Angerer, Katrin Schlechter, Christian Bimbös und Philipp Bron bedanken, die mich seit Beginn meines Studiums begleitet haben und mir in den letzten acht Jahren zu guten Freunden geworden sind.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner besseren Hälfte Julia JAB Baumeister bedanken, mit der ich so viel mehr als nur den Namen teile. Sie ist Profi-Konditorin, Schwimm- und Karrierecoach, Ratgeberin für alle chemischen und nicht-chemischen Lebenslagen und die beste Freundin für gute (italienische) und für schlechte (kanadische) Zeiten. Sie hat meine Promotion zu einer großartigen und unvergesslichen Zeit gemacht.

Ein herzlicher Dank gebührt meinen Eltern, meinen Großeltern und meinem Bruder Christopher für ihre immerwährende Unterstützung und dafür, dass sie mir dieses Studium ermöglicht haben.

Mein allergrößter Dank gilt meinem Verlobten Dan Kvelstad für seine großartige Unterstützung auf meinem chemischen Weg, für eine aufregende und wunderschöne Zeit über Ländergrenzen hinweg und für seinen Mut, eine fremde Sprache zu lernen und seine neue Heimat in Deutschland zu suchen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
I. Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Indolocarbazole	1
1.1 Strukturklasse der Indolocarbazole	1
1.2 Prominente Indolocarbazol-Alkaloide.....	5
1.3 Biologische Wirkung der Indolocarbazol-Alkaloide.....	11
2. Cladoniamide.....	11
2.1 Isolation und Charakterisierung.....	11
2.2 Biosynthetische Untersuchungen	13
2.3 Totalsynthese von Cladoniamid A und BE-54017	17
2.4 Totalsynthese von Cladoniamid G nach Dake <i>et al.</i>	19
2.5 Formale Totalsynthese von Cladoniamid G nach Ngermmeesri <i>et al.</i>	21
3. Zielsetzung	24
4. Retrosynthetische Analyse und Syntheseplanung.....	25
4.1 Retrosynthetische Analyse	25
4.2 Literaturüberblick zu den geplanten Bausteinen und Methoden	27
4.2.1 Mesoxalesteramide.....	27
4.2.2 2-Brom-1H-Indole.....	28
4.2.3 1H-Indole mit <i>O</i> -Funktionalisierung in 3-Position	30
4.2.4 Kreuzkupplungen zu 2,2'-Bisindolen	32
4.2.5 Enantioselektive Additionen von 1H-Indolen an Carbonyle	37
5. Synthesedurchführung.....	41
5.1 Synthese von Cladoniamid G	41
5.1.1 Synthese des Mesoxalesteramids	41
5.1.2 Synthese des 5-Chlor-2-bromindols.....	45
5.1.3 Synthese des 3-Methoxyindols.....	47
5.1.4 Schlüsselschritte zum Cladoniamid G.....	52
5.2 Synthese von Cladoniamid F.....	60
5.2.1 Synthese des 3-Methoxyindols.....	60
5.2.2 Alternative Synthese des Bisindols	64
5.2.3 Arylierung des Tricarbonyls zum Cladoniamid F.....	65

5.3	Asymmetrische Arylierung des Mesoxalesteramids	68
5.3.1	Addition von 1 <i>H</i> -Indol an das Hydrat des Mesoxalesteramids 215	68
5.3.2	Addition von 1 <i>H</i> -Indol an Mesoxalesteramid 122	70
5.3.3	Addition von 2-Phenylindol und Bisindolen 97 und 102 an Mesoxalesteramid 122	75
6.	Zusammenfassung	78
7.	Summary	82
8.	Experimenteller Teil	86
8.1	Allgemeine Bedingungen	86
8.1.1	Schutzgasarbeiten und Lagerung	86
8.1.2	Chromatographie	87
8.1.3	Physikalische Daten	88
8.2	Synthesis of cladoniamide G	90
8.3	Synthesis of cladoniamide F.....	126
8.4	Asymmetric additions to mesoxalic esteramides.....	139
8.5	Synthesis of reagents	163
8.6	Crystal data	165
8.6.1	Crystal data of compound 208	165
8.6.2	Crystal data of compound 212	170
8.6.3	Crystal data of compound 213	176
8.6.4	Crystal data of compound 102	182
9.	Literatur	190

I. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetat
AcOH	Essigsäure
Ar	Aryl
atm	Atmosphären
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bn	Benzyl
Boc	Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Butyloxycarbonyl-Anhydrid
BOM	Benzyloxymethyl
Box	Bisoxazolin
Bu	Butyl
cat.	catalytic
cod	Cyclooctadien
COSY	¹ H - ¹ H-correlated Spectroscopy
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	Diazabicycloundecen
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DDQ	Dichlordicyanochinolin
DEA	Diethylamin
DEM	Diethoxymethyl
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dtbpy	Ditertbutylpyridin
DMSO-d ₆	Hexadeutero-Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	enantiomeric excess
eq	Äquivalente
ESI	Elektronenspray-Ionisation

Et	Ethyl
<i>et al.</i>	et alii (und andere)
EtOH	Ethanol
FT-IR	Fourier Transformation Infrared Spectroscopy
g	Gramm
h	Stunde
<i>hν</i>	Licht
HCT-116	Human Colon Cancer Cell Line 116
HIV	Human Immundeficiency Virus
HMBC	$^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ -Heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	$^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ -Heteronuclear multiple quantum correlation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
<i>i</i> Pr	Iso-Propyl
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
<i>IUPAC</i>	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
LA	LEWIS acid
LDA	Lithiumdiisopropylamin
Lsg	Lösung
LTMP	Lithiumtetramethylpiperidin
M	molar
MCF-7	Michigan Cancer Foundation-7
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHz	Mega-Hertz
min	Minuten
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MOM	Methoxymethyl

Abkürzungsverzeichnis

mp	Schmelzpunkt
Ms	Mesyl
MTBE	Methyl <i>tert</i> butylether
<i>m/z</i>	Masse zu Ladungsverhältnis
N	normal
NBS	<i>N</i> -Brom-Succinimid
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NEt ₃	Triethylamin
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
<i>p</i> ABSA	<i>para</i> -Acetamidobenzolsulfonylazid
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
R _f	Retentionsfaktor
Rkf.	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
r.t.	room temperature
SEM	Silylethoxymethyl
<i>t</i> BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
Tf	Triflyl
TFA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TLC	Thin Layer Chromatography
TMEDA	Tetramethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
Torr	Millimeter Quecksilber
Ts	Tosyl
u	Massen-Einheit
UV	ultraviolett
wt%	Gewichtsprozent

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
λ	Wellenlänge
δ	chemische Verschiebung
μg	Mikrogramm
μm	Mikrometer
μW	Mikrowelle

1. Indolocarbazole

1.1 Strukturklasse der Indolocarbazole

Indolocarbazole sind *N*-heterocyclische Verbindungen, deren Grundgerüst aus einer Carbazoleinheit **1** und einer Indoleinheit **2** besteht. Das Indol ist über die 2- und 3-Position an das Carbazol anneliert. Daraus ergeben sich fünf Konstitutionsisomere (**3-7**).

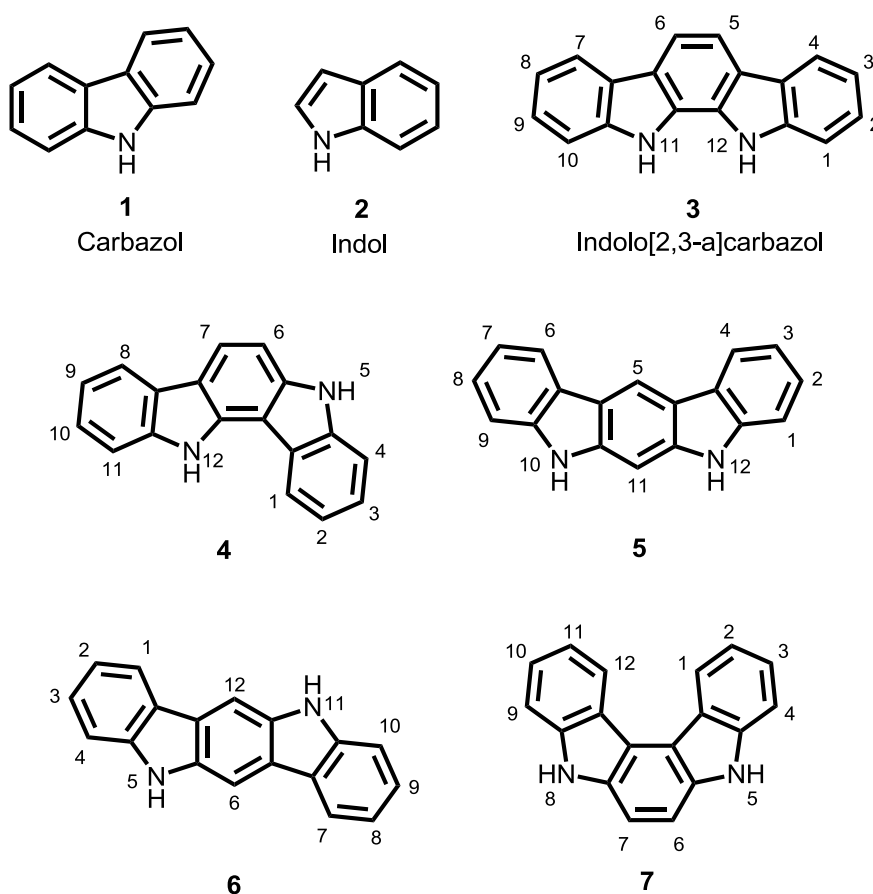
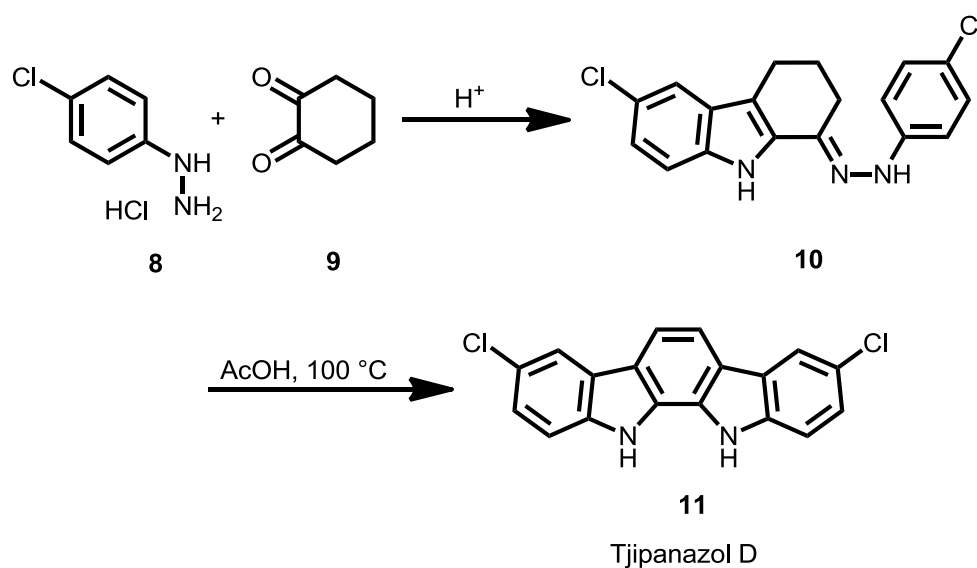


Abbildung 1: Fünf Konstitutionsisomere des Indolocarbazol-Grundgerüsts.^[1]

Seit 1950 gibt es Ansätze zur Synthese solcher Verbindungen^[1], doch erst mit der Isolation von Staurosporin (**26**) im Jahr 1977^[2] wuchs das Interesse an diesem Grundgerüst, da dieser Naturstoff vielfältige biologische Wirkung, besonders jedoch außergewöhnlich starke Antitumor-Eigenschaften zeigte.^[2] Die meisten isolierten Naturstoffe dieser Strukturklasse entsprechen im Grundgerüst dem Konstitutionsisomer **3**. Konstitutionsisomer **6** und dessen Derivate erwiesen sich als potente Ah-Rezeptor-Liganden und erfuhren deshalb einiges synthetisches Interesse. Die Konstitutionsisomere **4**, **5** und **7** haben in der Literatur bisher nur

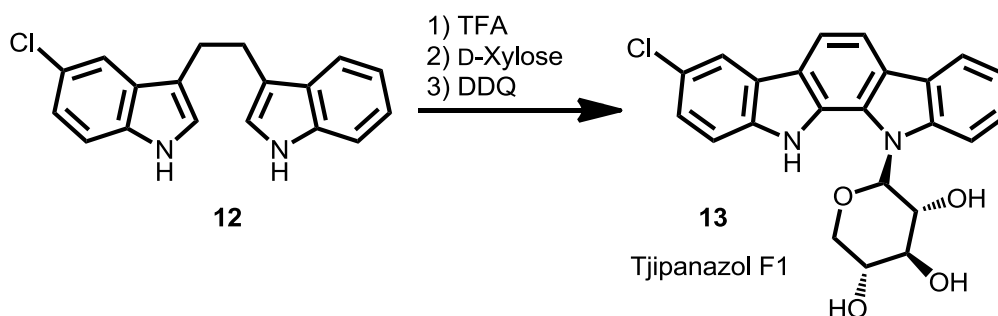
untergeordnete Bedeutung.^[1] Eine Zusammenfassung der bisher erprobten synthetischen Zugänge zu Indolocarbazolen gibt Jan Bergman in einem Übersichtsartikel.^[1] Einige ausgewählte Beispiele zur Synthese des Konstitutionsisomers **3** werden im Folgenden vorgestellt.

Eine häufig angewendete Methode zur Darstellung von symmetrischen Indolocarbazolen ist die doppelte FISCHER-Indol-Synthese. Dazu werden zunächst Bisphenylhydrazine synthetisiert, die dann säurekatalysiert doppelt cyclisieren.^[3] ^[3b] Diese Sequenz wurde beispielsweise zur Synthese der Tjipanazole^[1] verwendet.



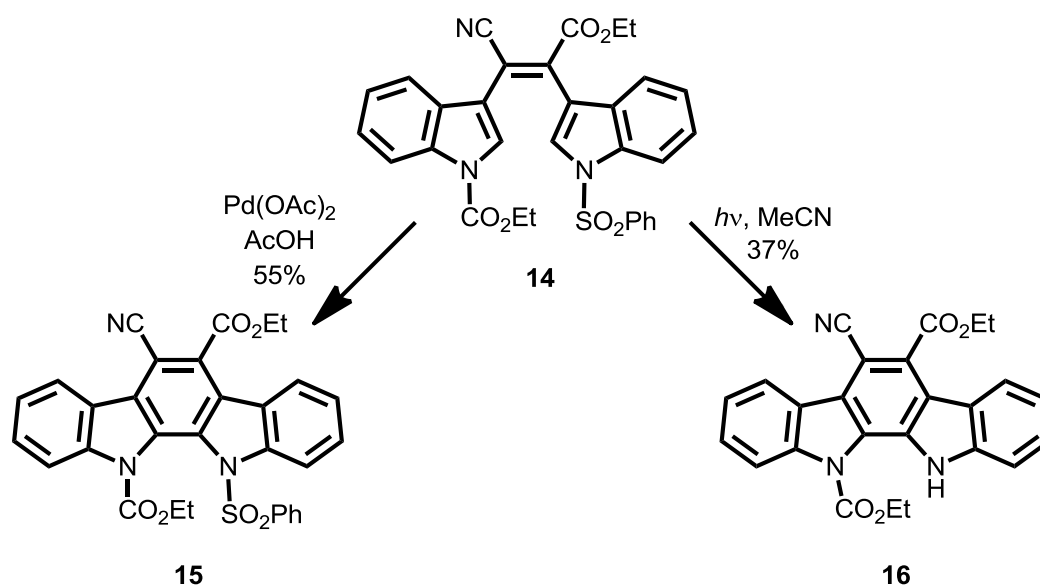
Schema 1: Doppelte FISCHER-Indol-Synthese.^[3b]

Für unterschiedlich substituierte Indoleinheiten eignet sich die intramolekulare Cyclisierung von 1,2-Bis(indol-3-yl)ethan-Derivaten mit TFA und anschließender Oxidation mit DDQ.^[4]



Schema 2: Intramolekulare Cyclisierung von 1,2-Bis(indol-3-yl)ethan-Derivaten.^[4]

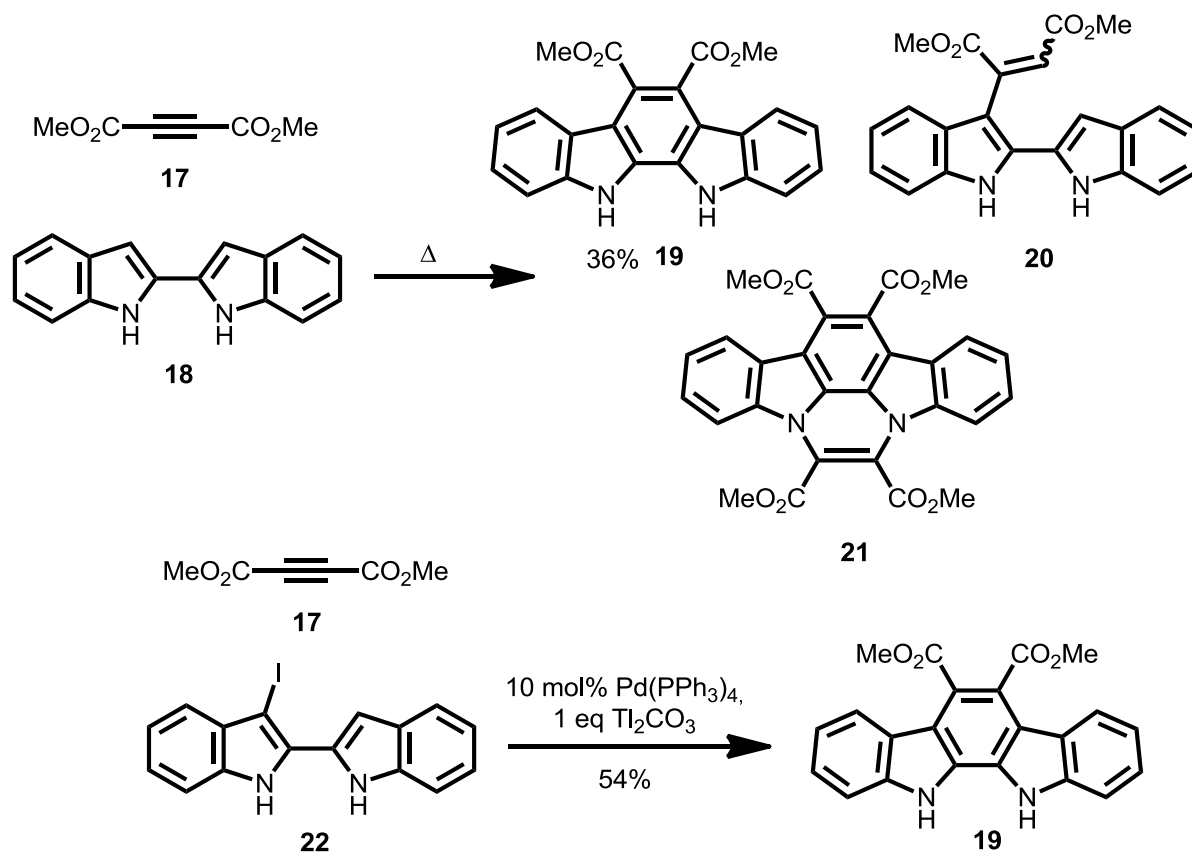
Ein ebenfalls intramolekularer Aufbau des verbrückenden 6-Rings, ausgehend von 1,2-Bis(indol-3-yl)ethen-Derivaten, kann lichtinduziert oder Palladium-katalysiert erfolgen (Schema 3).^[5] Das Ethen-Derivat **14** wird über eine STILLE-Kreuzkupplung synthetisiert. Die Cyclisierung funktioniert jedoch nur, wenn das Ethen-Derivat mit elektronenziehenden funktionellen Gruppen substituiert ist.^[1]



Schema 3: Lichtinduzierter und Palladium-katalysierter Aufbau eines Indolocarbazols.^[5]

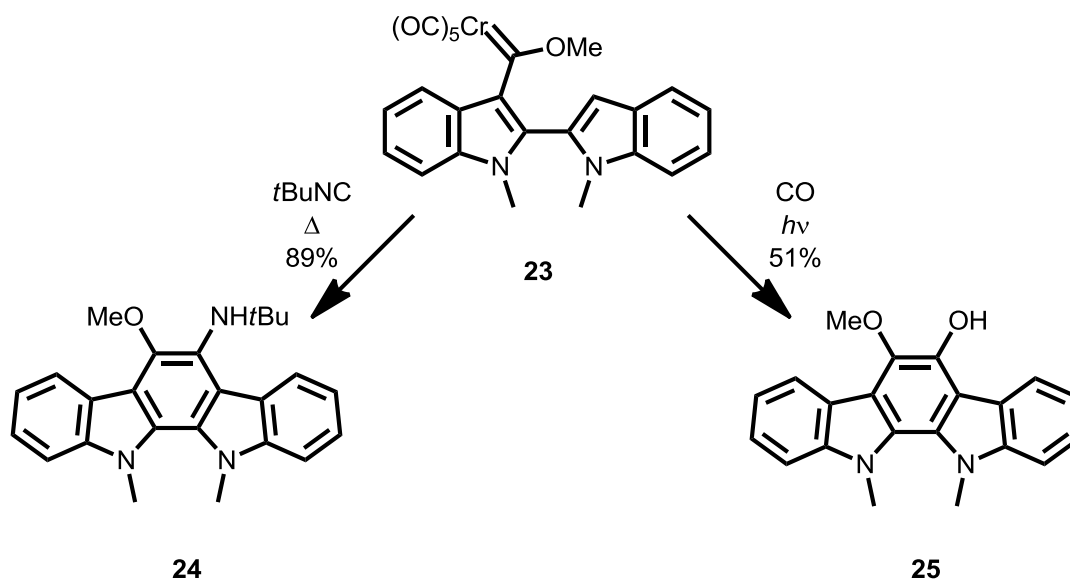
Ein anderer Ansatz ist die Verwendung von 2,2'-Bisindolen als Precursor. Der direkte Umsatz dieser Verbindungen mit Acetylen-Derivaten **17** in einer elektrocyclischen Reaktion führt jedoch nur zu mäßigen Ausbeuten und vielen Nebenprodukten wie der hexacyclischen Struktur **21** oder dem MICHAEL-Additionsprodukt **20**.^[6] Diese Nebenprodukte zeigen, dass die Reaktivität der 2,2'-Bisindole relativ komplex ist.^[1]

In deutlich besseren Ausbeuten verläuft eine Palladium-katalysierte Benzanellierungsreaktion, die von der iodierten Bisindolspezies **22** ausgeht.^[7]



Schema 4: Reaktion von 2,2'-Bisindolen mit Acetylen-Derivaten.^{[6] [7]}

Eine seltener angewendete Methode ist beispielsweise die Darstellung von FISCHER-Carben-Komplexen, die thermisch mit *tert*-Butylisocyaniden oder photolytisch mit Kohlenstoffmonoxid reagieren.^[8]



Schema 5: Cyclisierung über FISCHER-Carben-Komplexe.^[8]

1.2 Prominente Indolocarbazol-Alkaloide

Die prominentesten Vertreter der Indolocarbazol-Alkaloide sind die Naturstoffe Staurosporin (**26**) und Rebeccamycin (**28**). Staurosporin (**26**) wurde 1977 isoliert und die Struktur konnte röntgenkristallographisch aufgeklärt werden. Sie besteht aus einem Indolocarbazol-Grundgerüst, einem 5-Ring-Lactam und einer Tetrahydropyran-Einheit, die über zwei *N*-glycosidische Bindungen mit dem Indolocarbazol-Gerüst verknüpft ist. Rebeccamycin (**28**) ist strukturell mit Staurosporin verwandt. Es besitzt statt des 5-Ring-Lactams eine Maleimid-Einheit und der Tetrahydropyran-Rest ist nur über eine *N*-glycosidische Bindung mit dem Grundgerüst verknüpft.

Daneben gibt es viele Derivate dieser Gerüste wie 11-Hydroxystaurosporin (**27**), K-252a-d (**34-37**) oder Bromrebeccamycin (**29**). Weitere Vertreter dieser Naturstoffklasse sind beispielsweise die Arcyriaflavine (**31-33**) oder Tjipanazol (**30**).^[2]

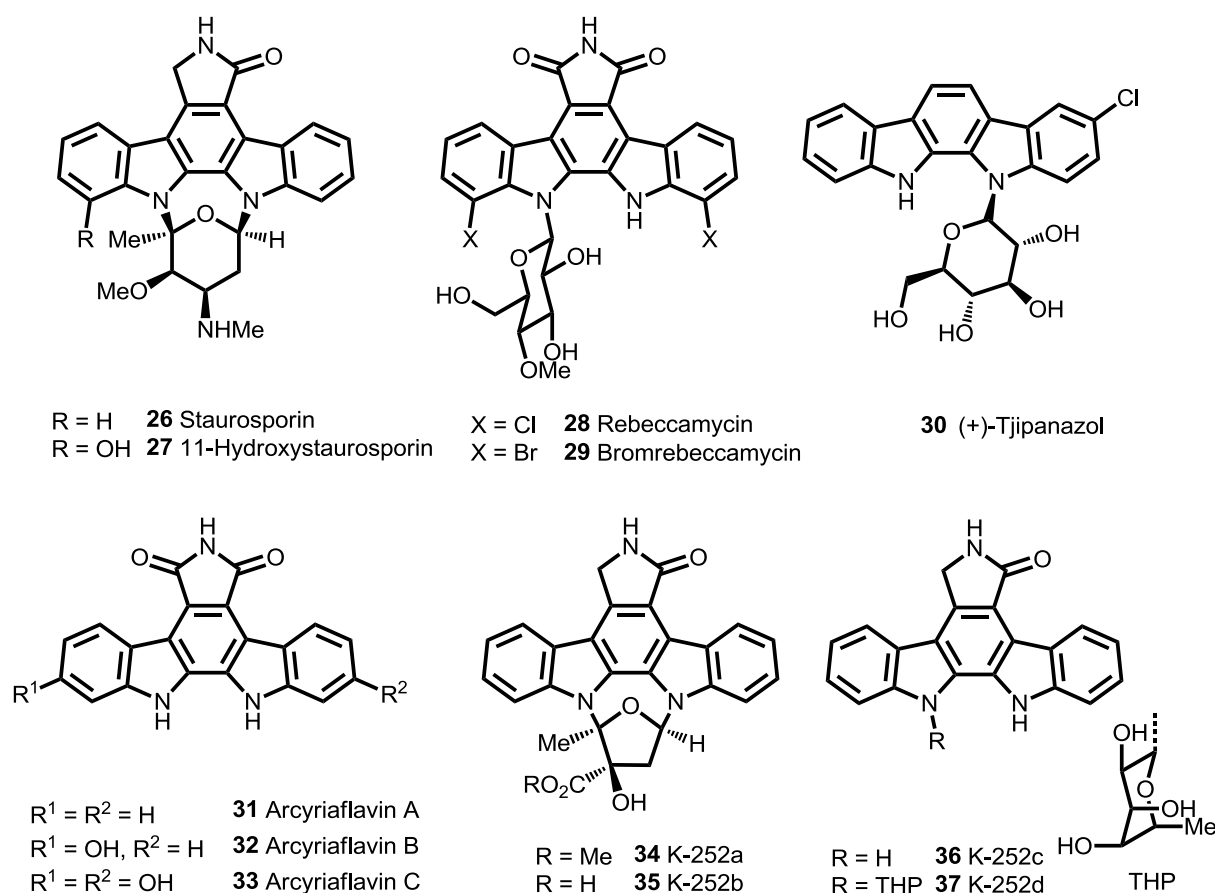
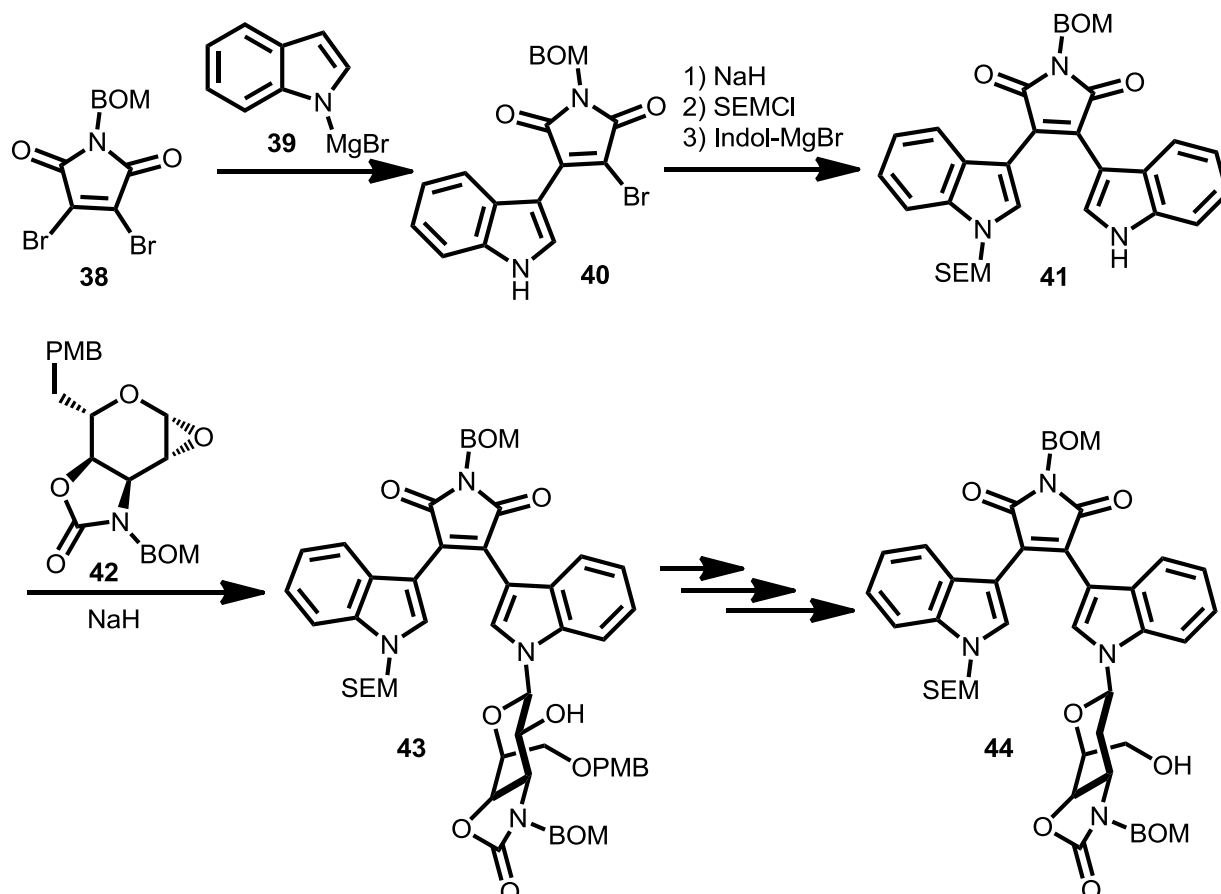


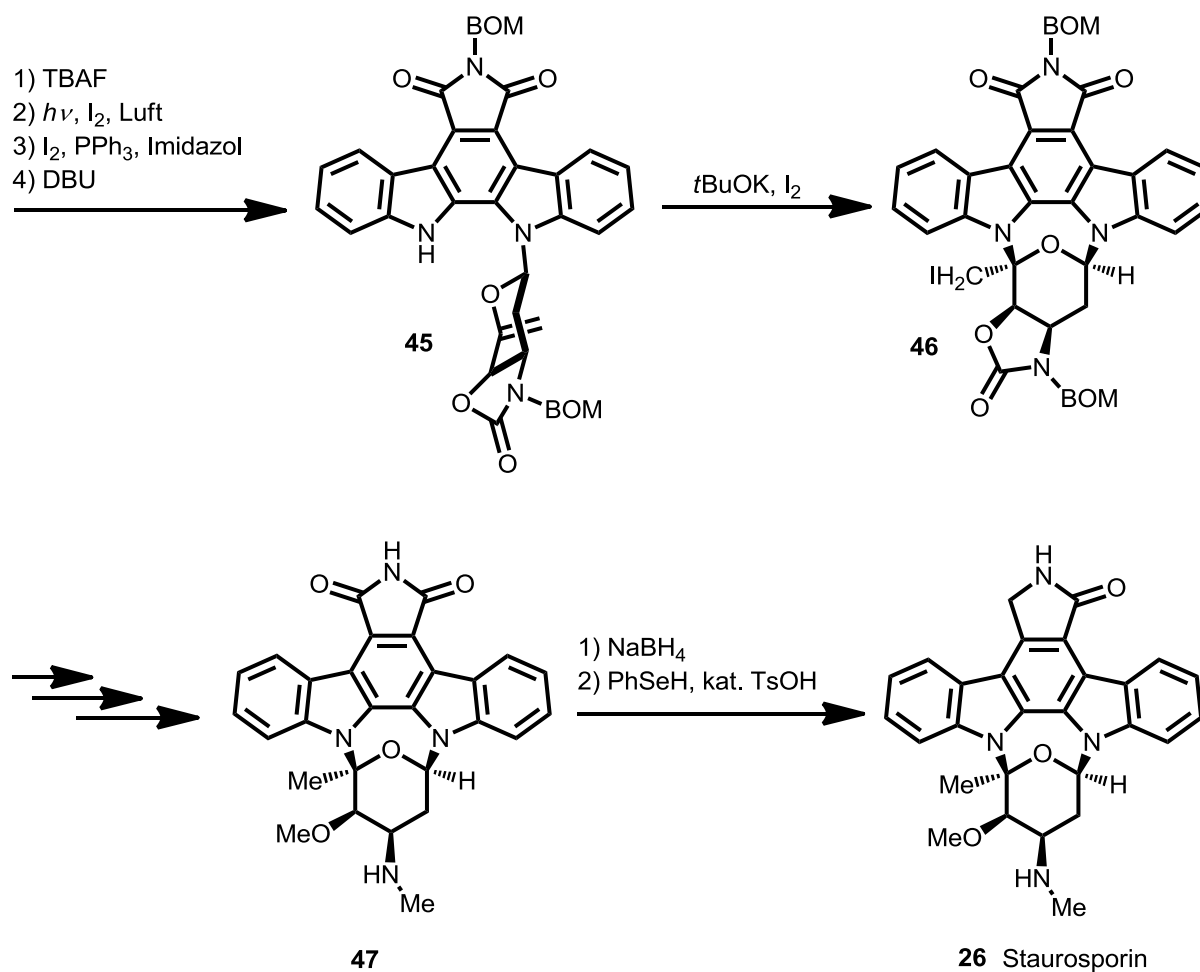
Abbildung 2: Prominente Vertreter der Indolocarbazol-Alkaloide.^[2]

Für Staurosporin (**26**) sind bisher drei Totalsynthesen publiziert. Die erste stammt von Danishefsky *et al.*^[9] (1995), zwei weitere wurden 1996 und 1997 von Wood *et al.*^[10] entwickelt. Die Schlüsselschritte der Synthese von Danishefsky *et al.* solle im Folgenden exemplarisch erläutert werden.



Schema 6: Totalsynthese von Staurosporin nach Danishefsky *et al.*^[9]: Synthese des Grundgerüsts und erste *N*-glykosidische Bindung.

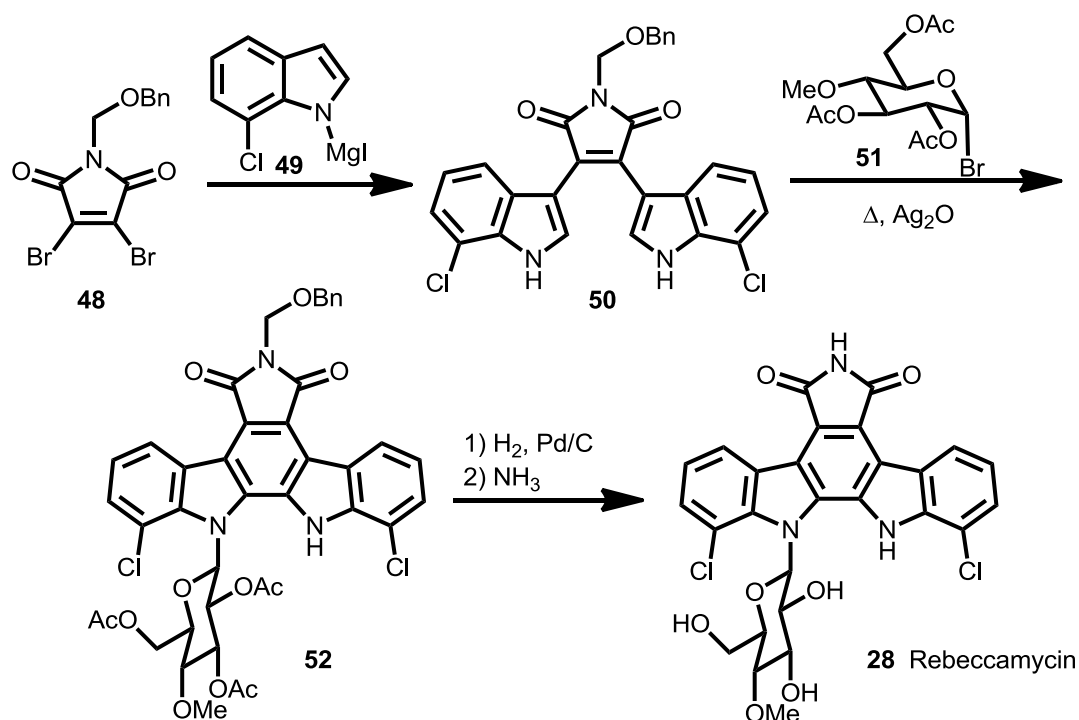
Zur Synthese des Indolocarbazol-Grundgerüsts bedienen sich Danishefsky *et al.* einer Methode von Steglich, die von Dibrommaleimid **38** ausgeht, und addieren zunächst einen Indol-Grignard **39**, den sie im nächsten Schritt SEM-schützen, um dann den zweiten Indol-Grignard zu addieren. Die erste *N*-glykosidische Bindung wird bereits zu diesem frühen Zeitpunkt der Synthese durch Deprotonierung des Indols **41** und Öffnung des Epoxids **42** geknüpft. Im Folgenden wird dann mit TBAF die SEM-Schutzgruppe entfernt und photolytisch die oxidative Cyclisierung des zentralen Rings der Indolocarbazoleinheit induziert.



Schema 7: Totalsynthese von Staurosporin nach Danishefsky *et al.*^[9]: Cyclisierung, zweite *N*-glykosidische Bindung und finale Reduktion.

Unter APPEL-Bedingungen wird die Alkoholfunktion der Tetrahydropyraneinheit in ein Iodid überführt und anschließend mit DBU zum terminalen Olefin **45** eliminiert. Durch Deprotonierung der NH-Funktion des Indolocarbazols erfolgt ein Angriff an das Olefin und das entstehende Anion wird mit Iod abgefangen. Damit ist die zweite *N*-glykosidische Bindung geknüpft. Nach diversen Schutzgruppenoperationen an der Tetrahydropyraneinheit wird das System im finalen Schritt zweistufig mit Natriumborhydrid und Phenylselenid zu Staurosporin (**26**) reduziert.

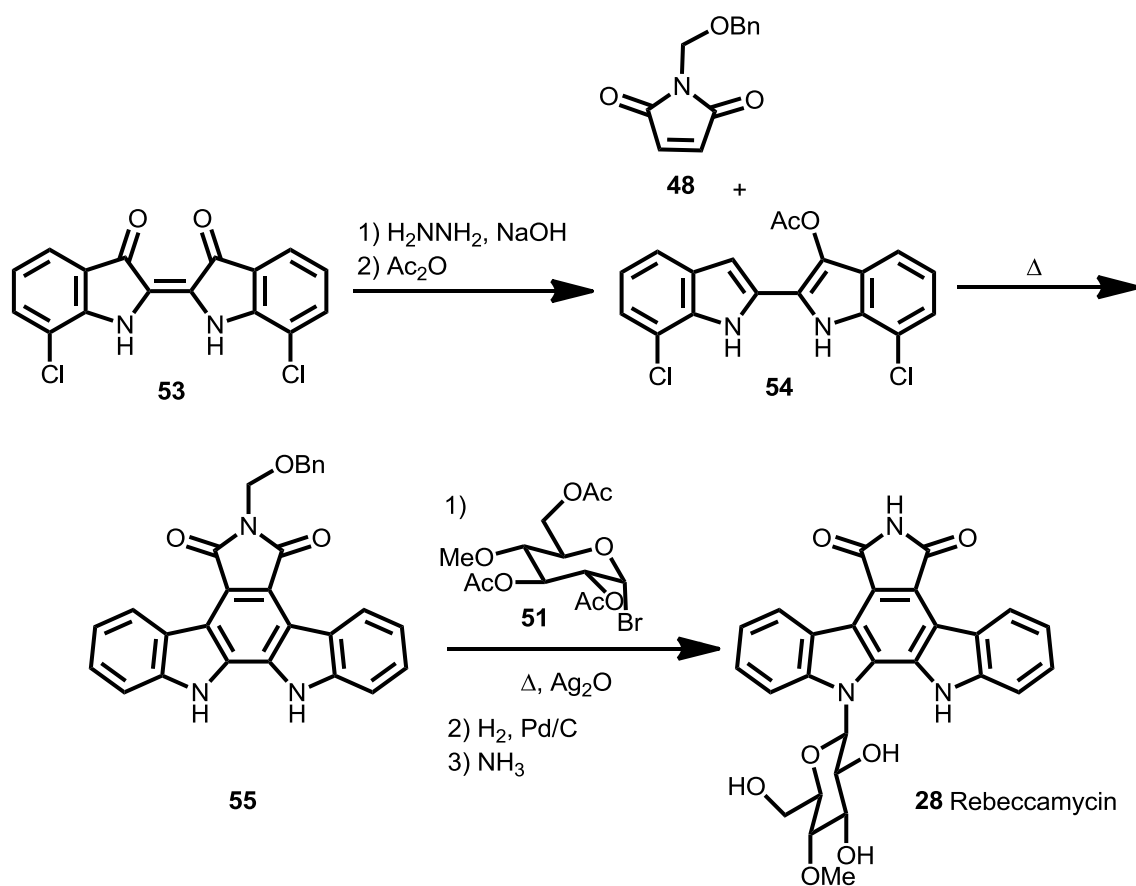
Für Rebecamycin (**28**) sind bisher vier^[11] Totalsynthesen publiziert. Die Synthesestrategie von Danishefsky *et al.*^[12] (1993) gleicht der von Staurosporin. Eine zweite Totalsynthese von Faul *et al.*^[13] (1999) ist dieser Strategie sehr ähnlich. Clardy und Kaneko^[14] entwickelten 1985 zwei Totalsynthesen, die im Folgenden vorgestellt werden.



Schema 8: Totalsynthese von Rebeccamycin nach Clardy und Kaneko.^[14]

Der erste Ansatz von Kaneko *et al.* zum Aufbau des Indolocarbazol-Gerüsts entspricht dem von Danishefsky *et al.* nach der Grignard-Methode von Steglich. Die Cyclisierung und *N*-Glykosylierung können in einem Schritt durchgeführt werden, wobei die Cyclisierung thermisch verläuft und Silberoxid als Oxidans fungiert. Da das Molekül **50** C_2 -symmetrisch ist und nur eine glykosidische Bindung geknüpft werden muss, ist eine Differenzierung der beiden Indoleinheiten wie in der Synthese von Staurosporin nicht nötig. Nach Entschützung des Maleimids und des Zuckers wird Rebeccamycin (**28**) erhalten.

Eine alternative Route geht von einem Indigo-Derivat **53** aus, das unter WOLFF-KISHNER-Bedingungen reduziert und acetyliert wird. Über eine DIELS-ALDER-Reaktion mit Maleimid **48** entsteht das Indolocarbazolgerüst **55**. Die lange Reaktionsdauer von acht Tagen und die schlechten Ausbeuten von 22% zeigen jedoch, dass die erste Route deutlich effizienter ist.



Schema 9: Alternativer Aufbau des Indolocarbazol-Grundgerüsts. ^[14]

Neben diesen Totalsynthesen gibt es zahlreiche Studien zur Synthese der Aglyka und zum strategischen Aufbau des Grundgerüsts. Eine Übersicht der synthetischen Ansätze findet man in einem Artikel von Merlic *et al.*, aus dem die folgende Abbildung entnommen wurde. ^[2]

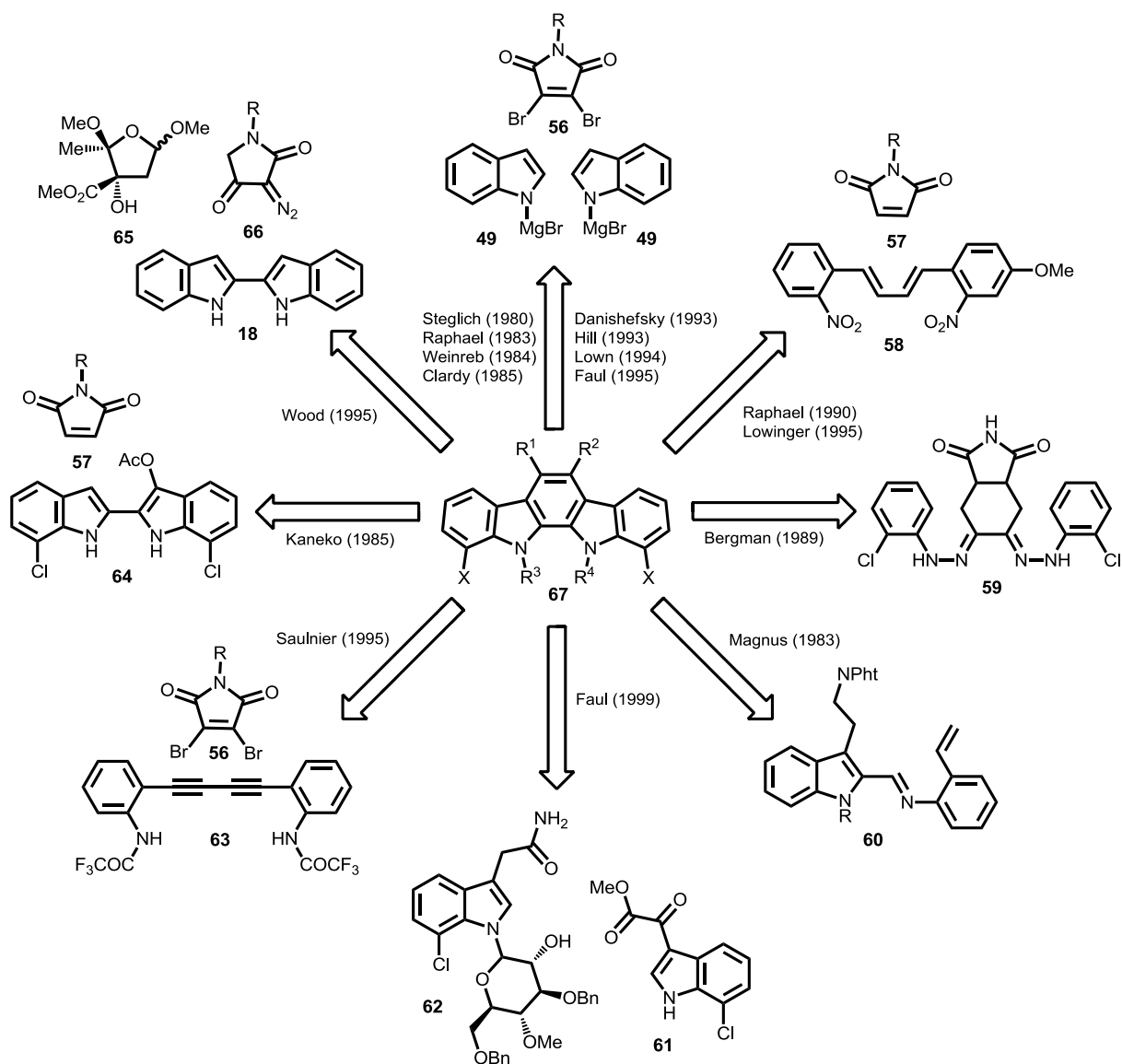


Abbildung 3: Synthetische Zugänge zu Indolocarbazol-Alkaloiden. Übersicht von Merlic *et al.*^[2]

Die meisten Ansätze zur Synthese des Indolocarbazol-Gerüsts konzentrieren sich auf den Aufbau des zentralen 6-Rings. Zwei Ansätze gehen von Bisindol-Vorläufern aus, viele Routen nutzen Indol-Vorläufer. Häufig wird der zentrale 6-Ring über eine DIELS-ALDER-Reaktion aufgebaut. Nur Bergman *et al.* bringen den zentralen 6-Ring bereits im Vorläufer mit und bauen dann beide Indole über eine doppelte FISCHER-Indol-Synthese auf.

1.3 Biologische Wirkung der Indolocarbazol-Alkaloide

Indolocarbazol-Alkaloide erfuhren in den letzten zwanzig Jahren besonderes Interesse, weil sie eine hohe Anti-Tumor-Aktivität *in vitro* und *in vivo* aufweisen. Sie entwickelten sich zu Leitstrukturen in der Krebsforschung und diverse Analoga erreichten bereits die Phasen I-III der klinischen Studien.^[15] ^[16] Die Alkaloide können nach ihren Wirkmechanismen in zwei Gruppen eingeteilt werden.^[16] Die erste Gruppe besitzt zwei *N*-glykosidische Bindungen^[2] und die Verbindungen wirken als Protein-Kinase-Inhibitoren. Zu dieser Gruppe zählen auch Staurosporin (**26**) und dessen Derivate. Die zweite Gruppe bilden Alkaloide mit nur einer *N*-glykosidischen Bindung.^[2] Diese fungieren als Topoisomerase-I- und Topoisomerase-II-Inhibitoren, die die DNA schädigen und Apoptose induzieren.^[16] Dazu zählen Rebeccamycin (**28**) und entsprechende Analoga. Trotz der hohen biologischen Aktivität konnten die molekularen Targets der Verbindungen bisher nicht eindeutig identifiziert werden.

Angeregt durch die Entdeckung des ersten potenten Protein-Kinase-Inhibitors Staurosporin starteten viele Forschungseinrichtungen und Pharmaunternehmen Projekte mit dem Ziel, ähnlich potente Verbindungen mit dem gleichen Wirkmechanismus zu finden. Heute sind Protein-Kinasen das zweitwichtigste Drug Target nach G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.^[17] Staurosporin (**26**) wird als Referenz-Verbindung für Protein-Kinase-Essays verwendet. Außerdem zeigen Staurosporin (**26**) und verwandte Verbindungen Aktivität gegen Kinasen des Malaria-Erregers *plasmodium falciparum* und des Tuberkulose-Erregers *mykobakterium tuberculosis* sowie antifungale und antivirale Aktivität.^[17]

2. Cladoniamide

2.1 Isolation und Charakterisierung

Die Cladoniamide A-G (**71-77**) wurden 2008 von Andersen *et al.* beschrieben.^[18] Sie isolierten sie aus der Actinomycete *Streptomyces uncialis*, einem Bakterium, das auf der Oberfläche der Flechte *Cladonia uncialis* gefunden wurde, die sie in der Nähe des Pitt Rivers in British Columbia gesammelt hatten. Die Bakterien wurden kultiviert und gemeinsam mit dem Nährmedium mit Essigester extrahiert. Die chromatographische Aufreinigung der Extrakte führte zur Isolation einer Alkaloid-Gruppe mit einem bisher nicht literaturbekannten Indenotryptolin-Grundgerüst. Dieses besteht aus zwei Indol-Einheiten, die über einen 6-Ring

miteinander verbrückt sind. Im Vergleich zu den Indolocarbazolen ist jedoch eine Indoleinheit um 180° gedreht und der Stickstoff des Indols ist Teil des 6-Rings.

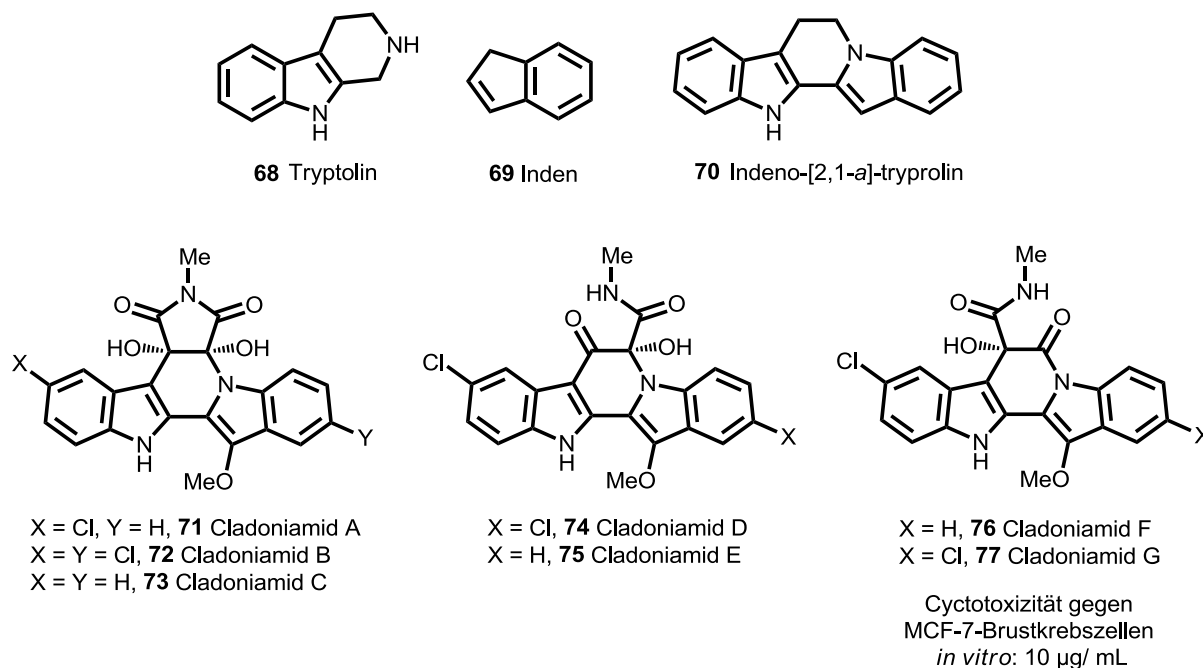


Abbildung 4: Strukturen der Cladoniamide A-G (**71-77**)^[18] und des Indenotryptolin-Grundgerüsts **70**.

Die Strukturaufklärung erfolgte über hochaufgelöste Massenspektren sowie ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie. Die Struktur von Cladoniamid A (**71**) konnte zudem durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden.

Die Strukturen der Cladoniamide unterscheiden sich in der Chlor-Substitution der Indol-Untereinheiten sowie der Substitution des verbrückenden 6-Rings. Cladoniamid G (**77**) zeigte *in vitro* cytotoxische Aktivität gegen menschliche MCF-7-Brustkrebszellen ($IC_{50} = 10 \mu\text{g/mL}$),^[18] Cladoniamid A (**71**) zeigte eine potente Aktivität gegen HCT-116-Darmkrebszellen ($IC_{50} = 8.8 \text{ ng/mL}$).^[19] Die jeweiligen Verbindungen ohne Chlorsubstituenten zeigen keine biologische Aktivität, was darauf hindeutet, dass die Chlorsubstitution eine entscheidende Rolle im Wirkmechanismus spielt.

Eine einzige ähnliche Struktur zu den Cladoniamiden wurde 2000 in einem japanischen Patent publiziert^[20], für die zum Zeitpunkt der Isolation der Cladoniamide keine spektroskopischen Daten bekannt waren.^[18] Die anti-tumoraktive Substanz BE-54017 (**78**) ist das *N*-Methyl-Derivat von Cladoniamid A (**71**), wurde 2011 von Brady *et al.* biosynthetisch untersucht^[21] und 2012 von Watanabe und Shibasaki *et al.* synthetisiert.^[22]

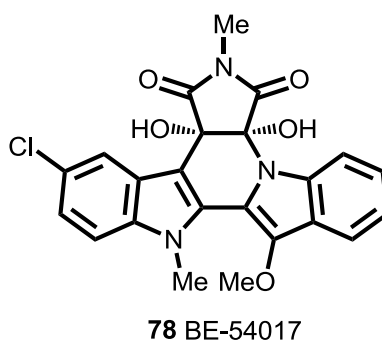
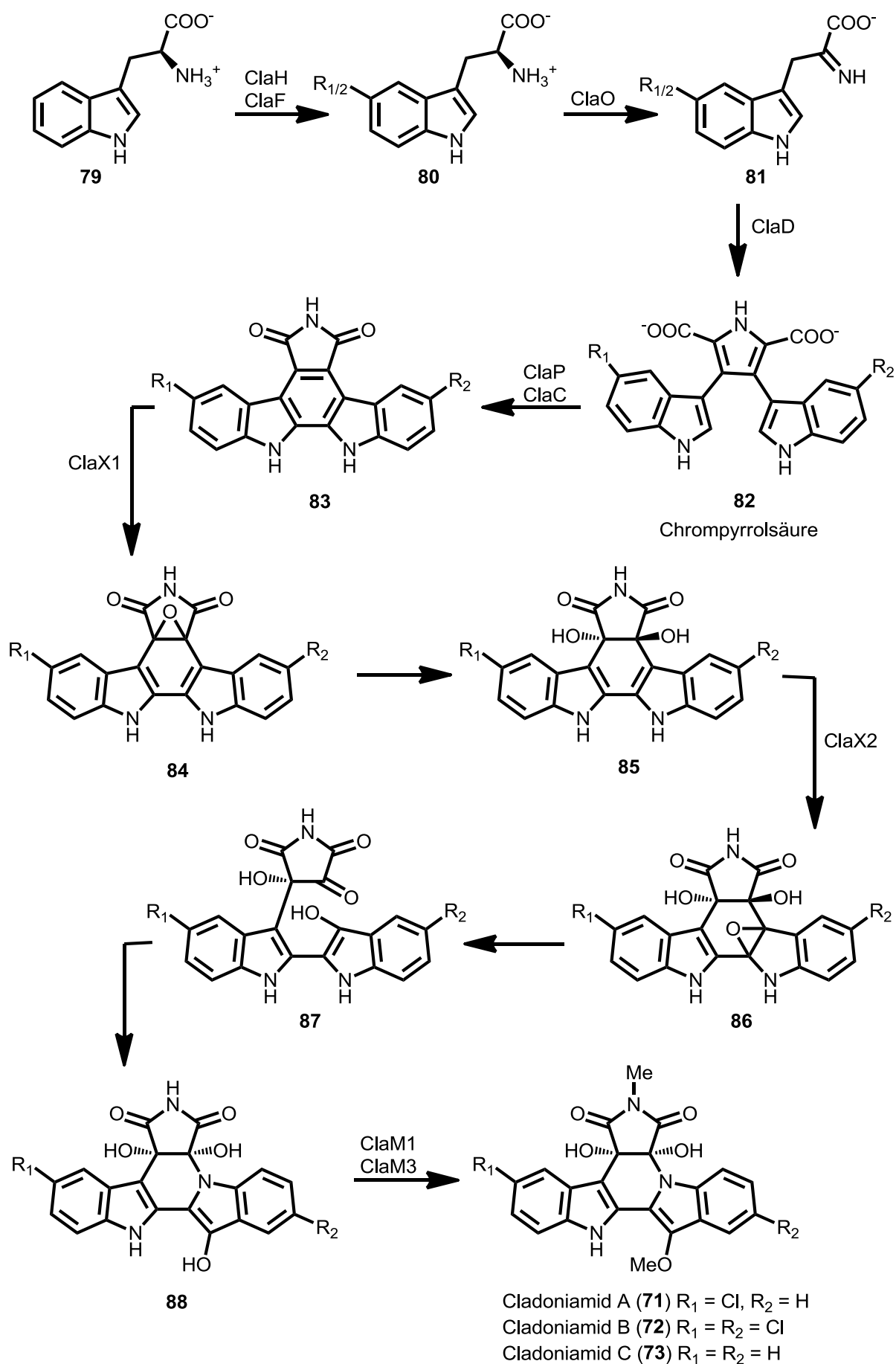


Abbildung 5: Struktur von BE-54017 (**78**).

2.2 Biosynthetische Untersuchungen

Andersen *et al.* postulieren, dass die Cladoniamide über oxidative Modifikationen und Umlagerungen von Indolocarbazol-Vorläufern abgeleitet werden, die wiederum auf Tryptophan-Einheiten zurückzuführen sind.^[18] Diese These wird durch Untersuchungen des biosynthetischen Gen-Clusters von Ryan unterstützt.^[23] Ihre Ergebnisse decken sich mit Daten von Brady *et al.*, der das verwandte Gen-Cluster der Substanz BE-54017 untersuchte.^[21] Sie zeigen, dass BE-54017 (**78**) und die Cladoniamide (**71-77**) über verwandte biosynthetische Pfade generiert werden.

In den bisher charakterisierten Gen-Clustern für Indolocarbazole wurden vier Gene identifiziert, die eine L-Tryptophan-Oxidase, eine Chrompyrrolsäure-Synthase, ein Cytochrom P450 und eine Flavin-abhängige Monooxygenase codieren.^[23] Diese vier Enzyme bilden vermutlich eine Reaktionssequenz, in der aus zwei L-Tryptophanmolekülen und molekularem Sauerstoff das Indolocarbazolgerüst generiert wird. Da diese Gene auch im Gen-Cluster für die Cladoniamide identifiziert werden konnten, ist es wahrscheinlich, dass auch hier zunächst ein Indolocarbazol gebildet wird.^[23] Zusätzlich konnten drei einzigartige Enzyme identifiziert werden, die vermutlich die Modifikation des Indolocarbazol-Gerüsts zum Indenotryptolin katalysieren. Aufgrund dieser Untersuchungen und dem Vergleich mit dem bekannten Biosyntheseweg von Rebeccamycin (**28**) wurde folgender Biosyntheseweg postuliert:



Schema 9: postulierter Biosyntheseweg der Cladoniamide.^[23]

Zunächst wird L-Tryptophan (**79**) in 5-Position chloriert und reagiert mit einer Aminosäure-Oxidase, die Imin **81** generiert. Dann werden zwei Moleküle zu Chrompyrrolsäure **82** dimerisiert und der 6-Ring wird katalysiert durch ein Cytochrom P450-Enzym und eine Monooxygenase in einer Tandemreaktion geschlossen, um Indolocarbazol **83** aufzubauen. Durch eine Oxygenase wird Epoxid **84** gebildet und geöffnet, um zur bishydroxylierten Struktur **85** zu gelangen. Eine zweite Oxygenase epoxidiert die Indol-Einheit, was zu einer Öffnung des 6-Rings und einer Umlagerung zur Indenotryptolin-Struktur **88** führt. Durch Methyltransferase-Reaktionen werden die Methylgruppen an der Succinimid-Einheit und der Methoxy-Funktion eingeführt. Die Cladoniamide D-G (**74-77**) werden vermutlich durch Öffnung und Decarboxylierung der Succinimid-Einheit generiert.

In einer weiteren Studie von 2013 konnten Ryan *et al.* zeigen, dass die Methylierung der Hydroxyfunktion die Cladoniamide vor spontaner Zersetzung bewahrt.^[24] Sie exprimierten das isolierte Gen-Cluster der Cladoniamide in *Streptomyces albus* J1074 und *Streptomyces coelicolor*, die schneller wachsen und einfachere metabolische Profile besitzen als das eigentlich produzierende Bakterium *Streptomyces uncialis*.^[24] Diese Bakterien produzierten die Cladoniamide wie gewünscht in größeren Mengen, es traten jedoch neue Derivate auf, bei denen die Methylierung der Hydroxyfunktion nicht stattgefunden hatte. Die Strukturaufklärung erfolgte NMR-spektroskopisch. Ryan *et al.* vermuteten eine genetische Eliminierung der O-Methyl-Transferase. Dies konnte durch Darstellung einer knock-out-Mutante bestätigt werden. Wurde die O-Methyl-Transferase ausgeschaltet, konnte eine erhöhte Produktion der Derivate beobachtet werden. Diese entstehen vermutlich durch spontane Zersetzung nicht-methylierter Cladoniamide.

Die Derivate Xenocladoniamide A-E (**89-93**) sind in Abbildung 6 dargestellt. Xenocladoniamid D (**92**) und Xenocladoniamid E (**93**) zeigen moderate cytotoxische Aktivität gegen humane HCT-116 Darmkrebs-Zellen.

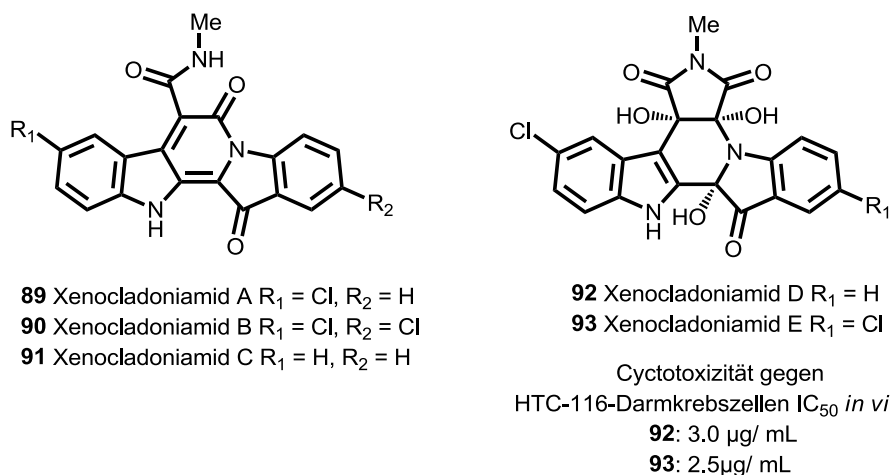


Abbildung 6: Strukturen der Xenocladoniamide A-E (**89-93**).

Außerdem konnte durch Expression des Clusters in *Streptomyces coelicolor* eine weitere Indenotryptolin-Struktur isoliert werden.^[25] Xenocladoniamid F (**94**) ist die bisher einfachste bekannte Indenotryptolin-Struktur und konnte durch Kristallstrukturanalyse bestätigt werden. Es zeigt weder cytotoxische noch antibakterielle Wirkung.^[25] Biosynthetisch wird Xenocladoniamid F (**94**) vermutlich über oxidative Decarboxylierung und Hydrolyse der Amidbindung aus einem Cladoniamid-Vorläufer generiert.^[25]

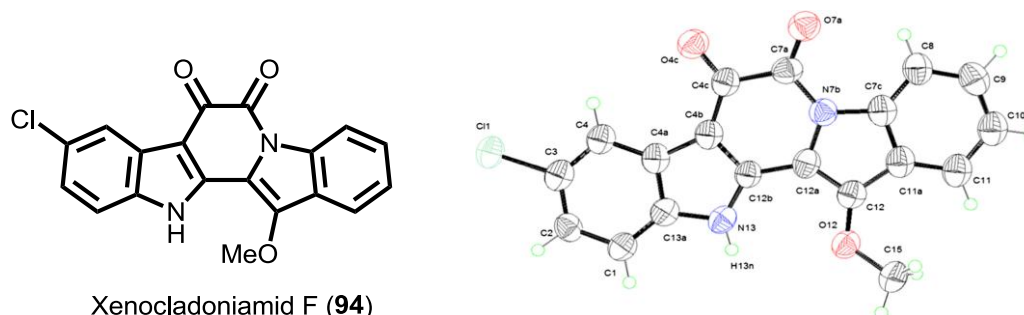


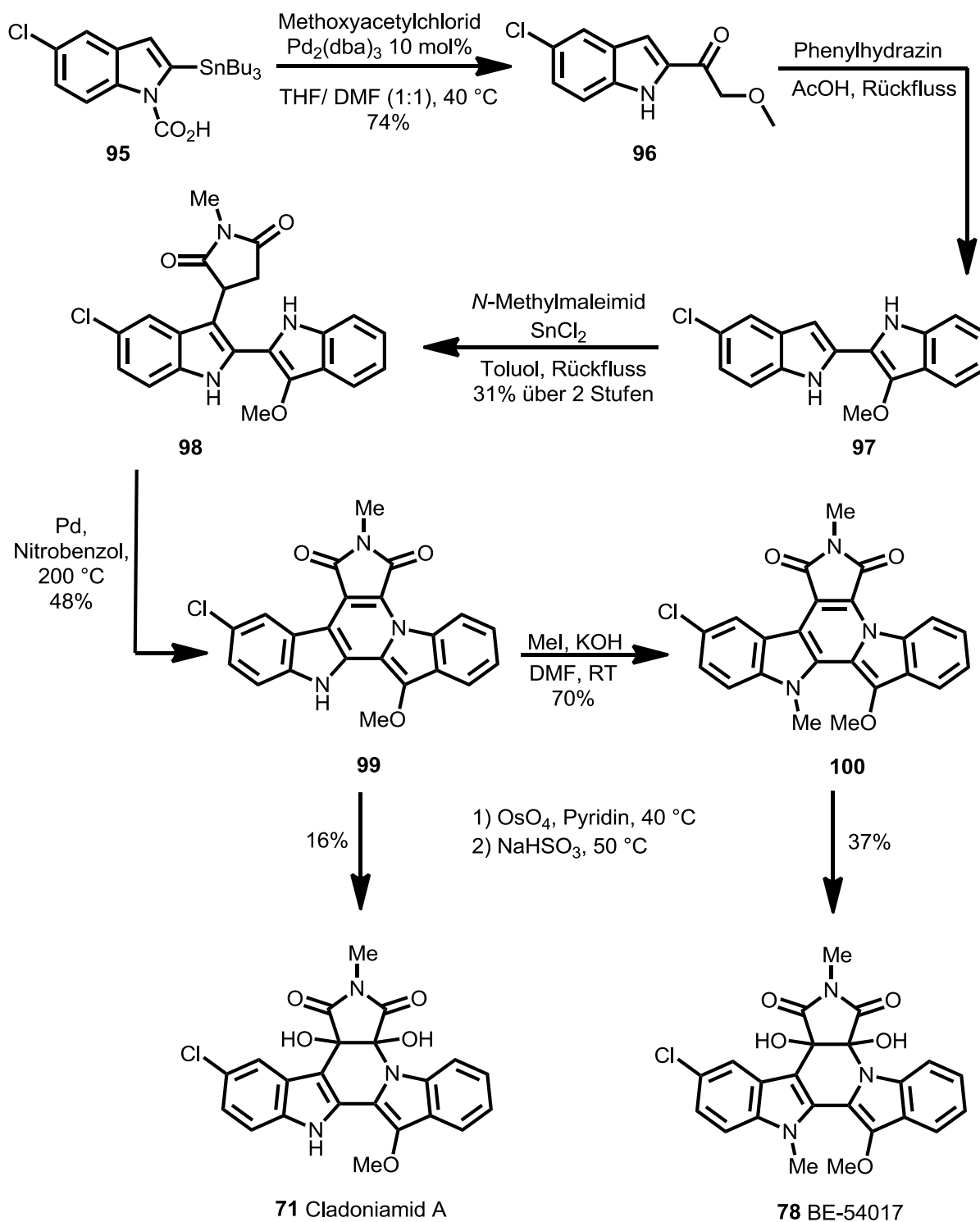
Abbildung 7: Struktur von Xenocladoniamid F (**94**) und Kristallstruktur.^[25]

2.3 Totalsynthese von Cladoniamid A und BE-54017

Die Substanz BE-54017 (**78**) zeichnet sich durch eine ausgeprägte Anti-Tumor-Aktivität aus und könnte als Leitstruktur in der Krebsforschung interessant sein. Shibasaki und Watanabe beschäftigten sich 2012 mit den Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dieser Verbindung.^[22] Um die Rolle der Stereochemie zu untersuchen, sollte zunächst die absolute Konfiguration von BE-54017 (**78**) aufgeklärt werden. Dazu synthetisierten sie die Verbindung racemisch, trennten die Enantiomere und verglichen den Drehwert mit Cladoniamid A (**71**), das über die gleiche Syntheseroute zugänglich war und dessen absolute Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse bekannt ist.^[18]

Retrosynthetisch führten sie die Verbindungen auf ein Bisindol **97** zurück, dass über eine FISCHER-Indol-Synthese aufgebaut werden sollte. Durch MICHAEL-Addition an ein Maleimid und anschließender Palladium-vermittelter Cyclisierung sollte das Grundgerüst aufgebaut werden. Schlüsselschritt der Synthese war die Bishydroxylierung mit Osmiumtetroxid auf später Stufe.

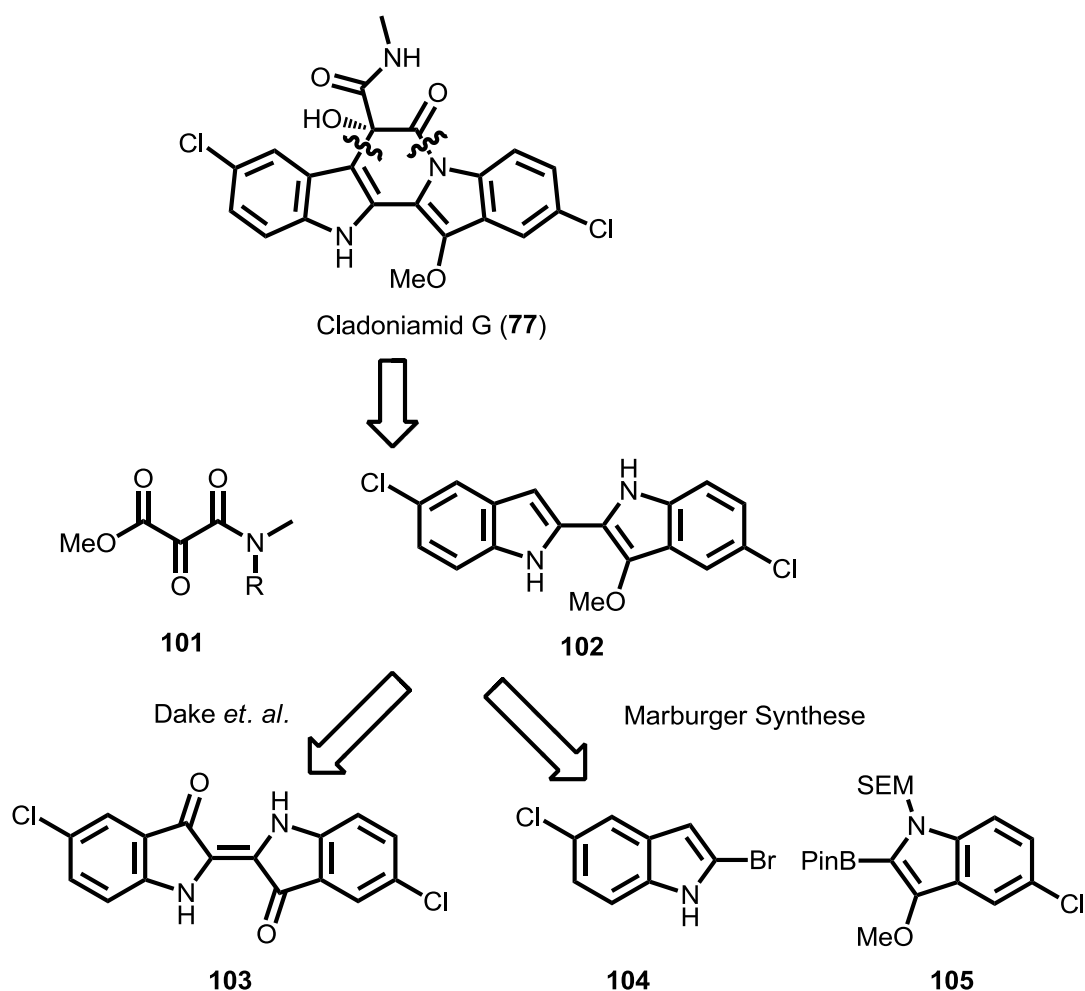
Ausgehend von einem bekannten Zinnorganyl **95** wurde über eine STILLE-Kupplung und anschließende FISCHER-Indol-Synthese Bisindol **97** dargestellt. Dieses wurde Zinn-vermittelt an *N*-Methylmaleimid addiert und anschließend unter Einsatz stöchiometrischer Mengen Palladium bei 200 °C der Ring geschlossen. Die Ausbeuten der Synthese ausgehend vom Bisindol sind moderat. Nach Methylierung der freien NH-Funktion mit Methyljodid wurde mit Osmiumtetroxid bishydroxyliert und durch anschließende reduktive Aufarbeitung BE-54017 (**78**) in moderater Ausbeute von 37% erhalten. Zur Synthese von Cladoniamid A (**71**) wurden direkt nach dem Palladium-vermittelten Ringschluss die Bishydroxylierungsbedingungen angewendet und das Produkt in 16% Ausbeute isoliert. Die Enantiomere beider Verbindungen konnten über chirale HPLC chromatographisch getrennt werden. Das Vorzeichen des Drehwertes von Cladoniamid A (**71**) entsprach dem der isolierten Verbindung BE-54017 (**78**). Damit konnte die absolute Konfiguration der Verbindung aufgeklärt werden. Die Untersuchung der biologischen Aktivität beider Enantiomere zeigte, dass das unnatürliche (+)-*ent*-BE-54017 etwa eine Größenordnung weniger potent war als die natürliche Verbindung. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Stereochemie der Diol-Einheit großen Einfluss auf die biologische Aktivität der Verbindung besitzt.



Schema 10: Synthese von BE-54017 (**78**) und Cladoniamid A (**71**).

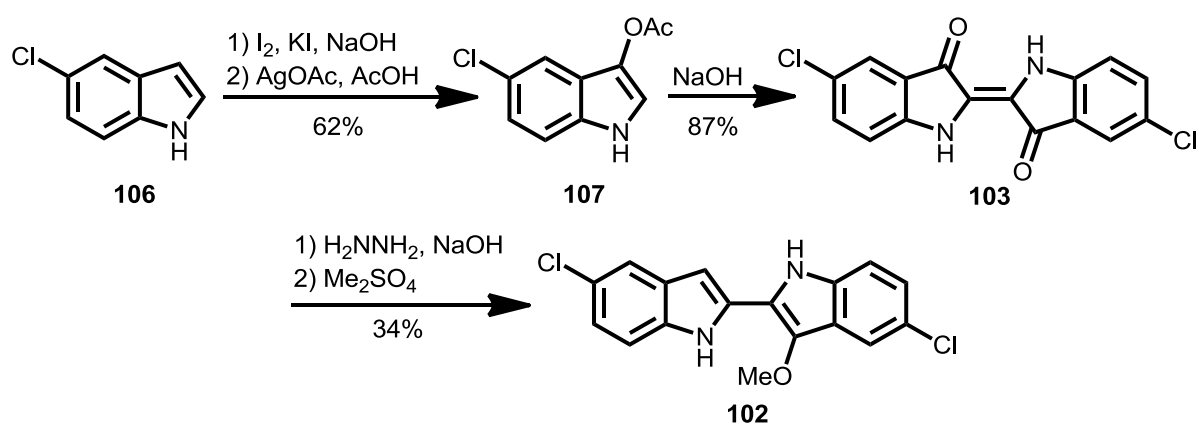
2.4 Totalsynthese von Cladoniamid G nach Dake *et al.*

Parallel zur Marburger Totalsynthese, die in den folgenden Kapiteln dieser Arbeit vorgestellt wird, entwickelten Dake *et al.* von der University of British Columbia gemeinsam mit Andersen *et al.* eine Synthese für Cladoniamid G (**77**), die sie 2013 publizierten.^[19] In den beiden Synthesen werden ähnliche Ansätze verfolgt. Sowohl Dake *et al.* als auch Koert *et al.* führen Cladoniamid G (**77**) auf ein Mesoxalesteramid und eine Bisindol-Einheit zurück. Gemeinsame Schlüsselschritte sind die nukleophile Addition des Bisindols **102** an das Mesoxalesteramid **101** und die anschließende intramolekulare Lactambildung. Unterschiede bestehen in der Synthese der Bausteine und dem Aufbau des Bisindols **102**. Während Dake *et al.* eine Dimerisierung zum Dichlorindigo **103** wählten,^[19] wird das Bisindol **102** in der Marburger Synthese durch eine SUZUKI-Kreuzkupplung aufgebaut.



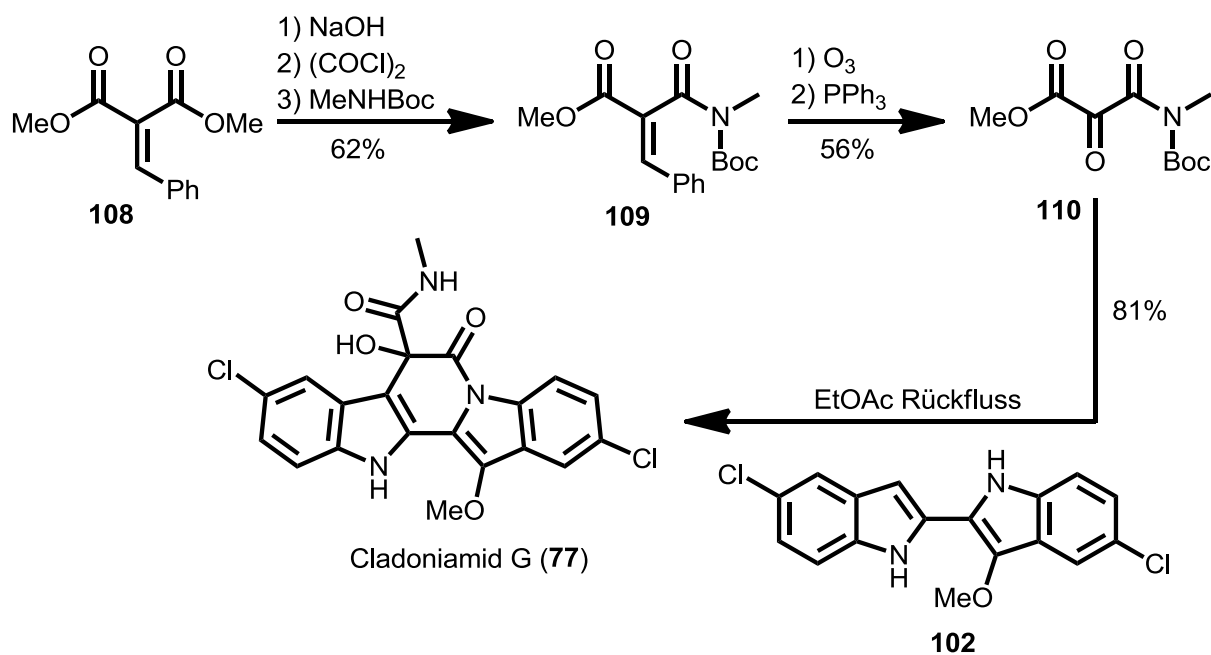
Schema 11: Vergleich der Retrosynthese für Cladoniamid G (**77**) nach Dake *et al.* und Koert *et al.*

Die Synthese nach Dake *et al.* geht von 5-Chlor-1*H*-indol aus, das in 3-Position zunächst iodiert wird und dann in einem Silber-vermittelten Iod-Acetat-Austausch mit einer Acetoxy-Gruppe funktionalisiert wird. Nach Dimerisierung unter basischen Bedingungen wurde das Indigo-Derivat **103** mit Hydrazin reduziert und mit Dimethylsulfat abgefangen, um in mäßiger Ausbeute Bisindol **102** zu erhalten.^[19]



Schema 12: Synthese des Bisindols **102** nach Dake *et al.*^[19]

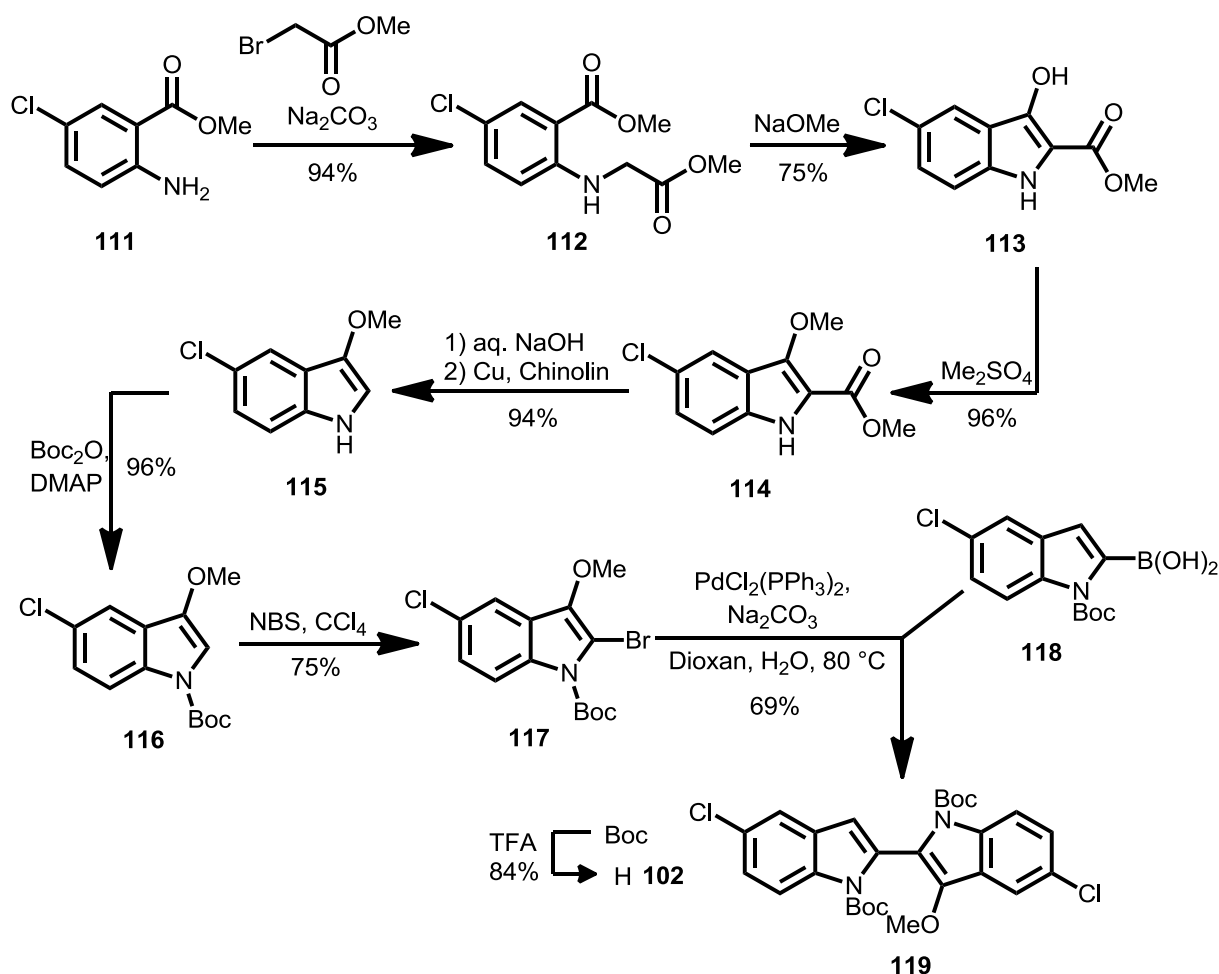
Ausgehend von Dimethylmalonat wurde in einer KNOEVENAGEL-Kondensation Verbindung **108** synthetisiert, die im Folgenden einfach verseift und mit Oxalylchlorid und Boc-Methylamin in Amid **109** überführt wurde. Durch Ozonolyse und anschließende Aufarbeitung mit Triphenylphosphin wurde das Boc-geschützte Mesoxalesteramid **110** erhalten. Dieses konnte im Schlüsselschritt der Synthese mit Bisindol **102** umgesetzt werden, wobei die nukleophile Addition, die anschließende intramolekulare Lactambildung und die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in einem Schritt erfolgten.



Schema 13: Synthese des Mesoxalesteramids **110** nach Dake *et al.* und Umsatz zu Cladoniamid G (**77**).^[19]

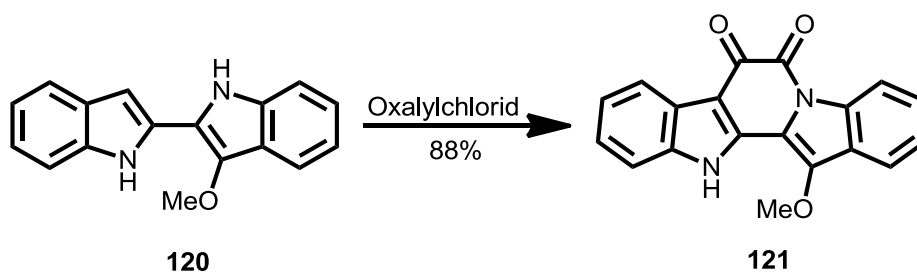
2.5 Formale Totalsynthese von Cladoniamid G nach Ngerneesri *et al.*

In einer formalen Totalsynthese von Cladoniamid G (**77**), die kürzlich von Ngerneesri *et al.* veröffentlicht wurde, wird der Bisindol-Baustein wie in der Marburger Synthese auf zwei kreuzkupplungsfähige Indole zurückgeführt.^[26]



Schema 14: formale Totalsynthese von Cladoniamid G (**77**) nach Ngermmeesri *et al.*^[26]; Darstellung des Bisindol-Bausteins **102**.

Die Synthese der Boronsäure wird nicht im Detail beschrieben. Das Methoxyindol **115** wird auf ein Anilin **111** zurückgeführt, welches mit Methoxyacetylbromid umgesetzt und dann basisch cyclisiert. Im Anschluss wird die entstandene Hydroxyfunktion methyliert und der verbliebene Ester zunächst verseift und dann Kupfer-katalysiert decarboxyliert. Nach Boc-Schützung und anschließender Bromierung wird Methoxyindol **117** in einer SUZUKI-Kreuzkupplung mit Boronsäure **118** umgesetzt. Durch Entschützung mit TFA wird der Bisindol-Baustein **102** erhalten, den Dake *et al.* in der Synthese von Cladoniamid G (**77**) verwendeten.

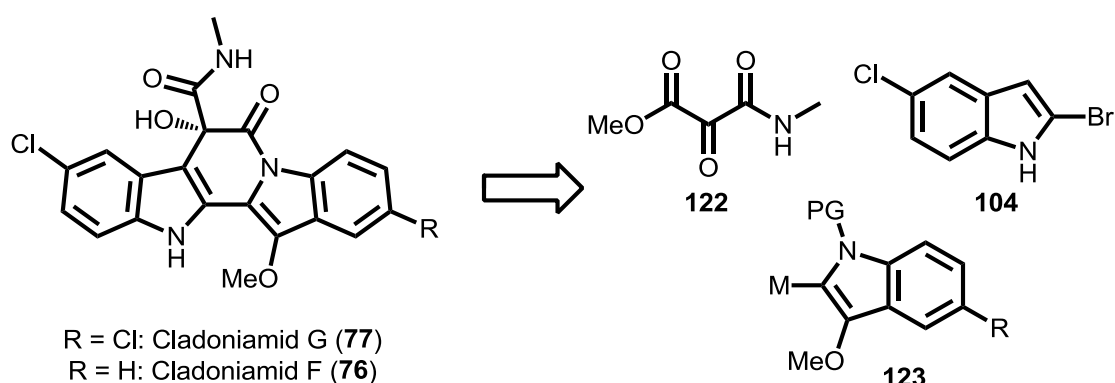


Schema 15: Umsetzung des Bisindols **120** mit Oxalylchlorid.

Ngernmeesri *et al.* setzten die nicht-chlorierte Derivat mit Oxalylchlorid um und erhielten Verbindung **121**, die jedoch aufgrund der schlechten Löslichkeit nicht weiter funktionalisierbar war.^[26]

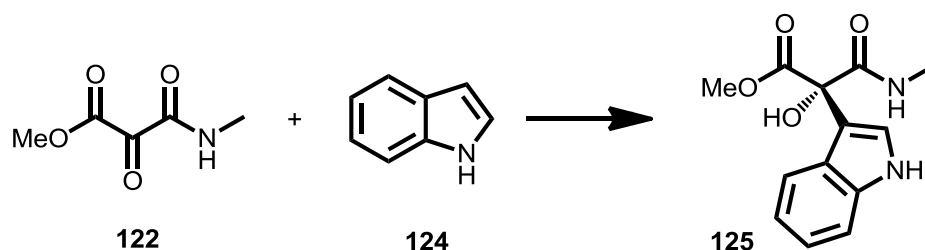
3. Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte zunächst ein modularer Syntheseweg zu Cladoniamid G (**77**) gefunden werden, der durch Variation der funktionellen Gruppen einzelner Bausteine einen flexiblen Zugang zu verschiedenen Derivaten ermöglicht. Es wurde eine konvergente Synthesestrategie entwickelt, die Cladoniamid G (**77**) auf zwei funktionalisierte Indolbausteine **104** und **123** und eine Tricarbonyl-Komponente **122** zurückführt.



Schema 16: konvergenter Synthesepfad zum Naturstoff Cladoniamid G (**77**).

Diese Bausteine sollten zunächst in drei Schüsselschritten zum racemischen Naturstoff verknüpft werden. Anschließend sollte eine enantioselektive Methode zur Arylierung von Mesoxalesteramiden entwickelt werden, um einen stereoselektiven Zugang zu Cladoniamid G (**77**) zu ermöglichen. Diese Methode sollte dann auf die Naturstoffsynthese angewendet werden.



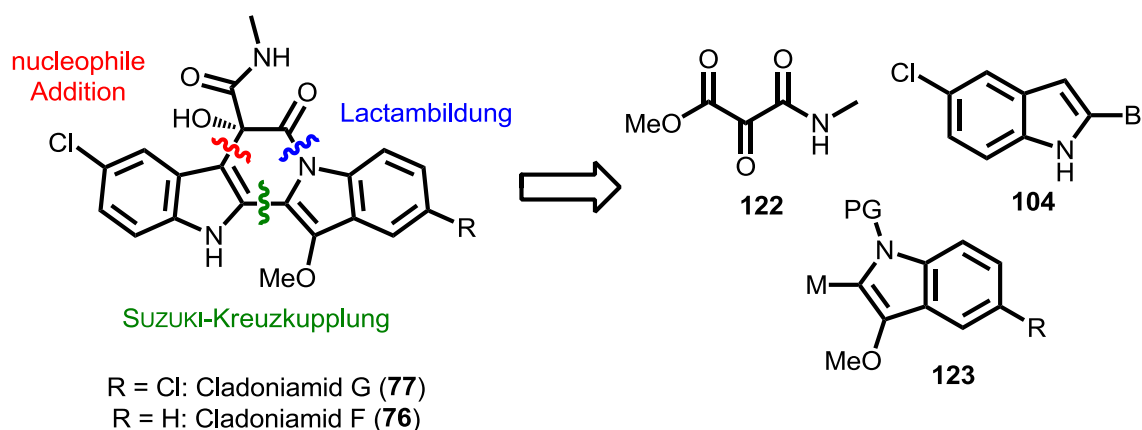
Schema 17: Entwicklung einer enantioselektiven Methode zur Arylierung von Mesoxalesteramiden.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Synthese von Cladoniamid F (**76**). Dazu sollte einer der Indolbausteine durch Variation der funktionellen Gruppen angepasst und die zuvor entwickelte Synthesestrategie darauf übertragen werden.

4. Retrosynthetische Analyse und Syntheseplanung

4.1 Retrosynthetische Analyse

Um die Synthese möglichst konvergent zu gestalten, wurden die Zielmoleküle **76** und **77** retrosynthetisch in drei Bausteine ähnlicher Größe und Komplexität zerlegt. Die Schlüsselschritte dieser Synthesestrategie sind die Verknüpfungen der drei Bausteine (**104**, **122** und **123**).

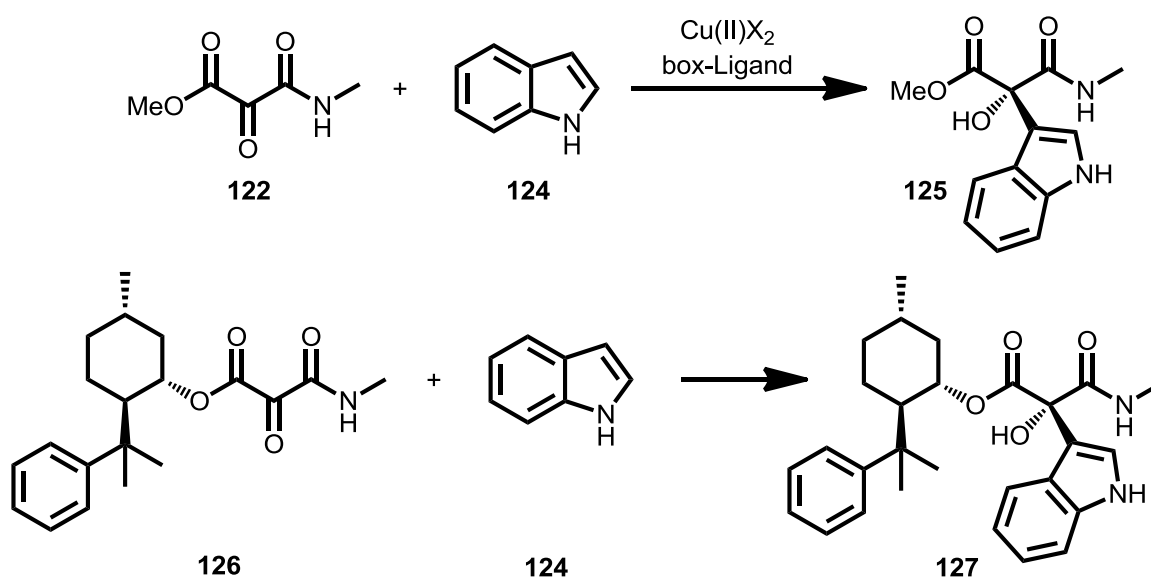


Schema 18: Retrosynthetische Analyse der Zielmoleküle.

Zunächst musste ein Zugang zu Mesoxalesteramiden gefunden werden, um die Reaktivität dieser Verbindungen im Hinblick auf nukleophile Additionen zu untersuchen. Die Arylierung des Mesoxalesteramids **122** stellt einen Schlüsselschritt der Synthese dar und sollte zunächst mit 1*H*-Indol als Testsystem untersucht werden. Ein weiteres Ziel war die Synthese zweier kreuzkupplungsfähiger Indolbausteine **104** und **123**. Die Herausforderung bei Baustein **104** besteht in der Halogenierung des Indols in 2-Position, bei Indol **123** besteht die Schwierigkeit in der Einführung eines sehr elektronenreichen Substituenten in 3-Position.

Ausgehend von diesen drei Bausteinen sollte Indol **104** zunächst nucleophil an Mesoxalesteramid **122** addiert werden. Für die zweite C-C-Bindungsknüpfung war eine Kreuzkupplung zwischen der Halogenkomponente **104** und dem Metallorganyl **123** geplant. Das 6-Ring-Lactam sollte im letzten Schritt unter thermischen Bedingungen oder LEWIS-Säure-katalysiert geschlossen werden. Durch Variation des Startmaterials für Indolbaustein **123** könnte diese Synthesestrategie sowohl für Cladoniamid G (**77**) als auch für Cladoniamid F (**76**) verfolgt werden.

Um die Arylierung des Mesoxalesteramids **122** stereoselektiv zu gestalten, gibt es zwei mögliche Ansätze. Ein katalytischer Ansatz wäre eine chirale LEWIS-Säure, die durch Koordination an die Tricarbonylverbindung **122** einen Halbraum abschirmt, so dass der nucleophile Angriff des Indols bevorzugt aus dem anderen Halbraum stattfindet. Ein Ansatzpunkt für diese Strategie wäre ein Kupfer(II)-box-Ligand-System, das für diese Reaktion optimiert werden müsste. Eine Alternative wäre die Auxiliarkontrolle über einen chiralen Ester im Mesoxalesteramid, beispielsweise durch 8-Phenylmenthol. Nachteilig dabei wäre die stöchiometrische Verwendung des Auxiliars, der Einfluss auf die Reaktivität der Tricarbonylverbindung und das Problem der späteren Abspaltung.

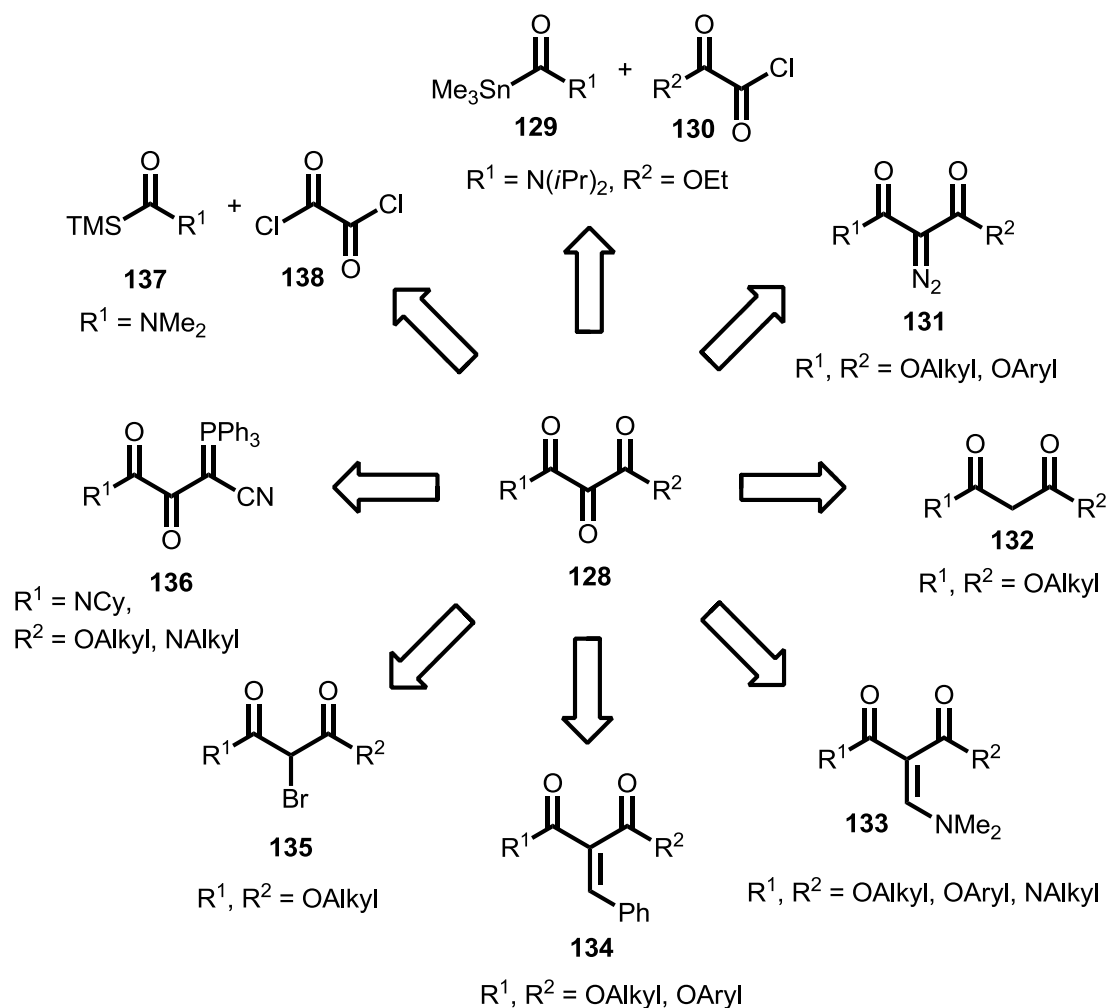


Schema 19: Auxiliarkontrollierte, bzw. durch eine chirale LEWIS-Säure katalysierte enantioselective Arylierung.

4.2 Literaturüberblick zu den geplanten Bausteinen und Methoden

4.2.1 Mesoxalesteramide

Bei der Synthese der Mesoxalesteramide konnte auf Vorarbeiten von Malte Wohlfahrt^[27], Julia Baumeister^[28] und Jan Roßbach^[28] aufgebaut werden. Die ältesten Arbeiten zu Mesoxalsäureestern stammen von Riley *et al.*, in denen Verbindungen des Typs **132** mit Selendioxid oxidiert werden.^[29] Bereits hier wird die Reaktivität von Tricarbonylverbindungen dieses Typs und deren Neigung zur Hydratbildung beschrieben. Die Ausbeuten liegen mit einer Ausbeute von 32% in einem unbefriedigenden Bereich. Eine synthetisch breiter anwendbare Methode wurde 1969 von Regitz *et al.* beschrieben.^[30] Sie führt die Mesoxalsäureester auf Diazoverbindungen des Typs **131** zurück, die dann mit *tert*-Butylhypochlorit oxidiert werden. Jan Roßbach und Julia Baumeister wendeten diese Sequenz erfolgreich für die Synthese von Diketoestern und –amiden an.^[28] Die Oxidation konnte 2006 von Saba auf andere Reagenzien wie Dimethyldioxiran erweitert werden.^[31]



Schema 20: Literaturüberblick über Methoden zur Darstellung von Mesoxalestern und –esteramiden.^[27]

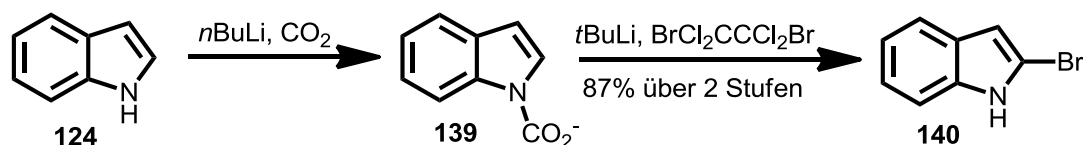
Ebenfalls eine breiter anwendbare Methode zur Darstellung von Mesoxalsäureestern und – esteramiden ist die Ozonolyse von Olefinen des Typs **133**^[32] oder **134**^[33], die sowohl in der Synthese von Cladoniamid G (**77**) nach Dake *et al.*^[19] als auch in Vorarbeiten von Malte Wohlfahrt^[27] zur Anwendung kamen. Dieser Zugang zu vicinalen Tricarbonylen wurde ausführlich von Wasserman *et al.* untersucht.^[32] ^[34] 1996 publizierten Hangauer *et al.* eine Methode zur Oxidation von Olefinen des Typs **134** mit Natriumperiodat, die in besseren Ausbeuten zu einem Gemisch aus Tricarbonylverbindung und Hydrat führte.^[35]

Die Oxidation von Brom-Malonsäureestern **135** mit Silbernitrat^[36] oder die Ozonolyse von Ylenen des Typs **136** und anschließender Umsetzung mit einem Nukleophil^[34] sind nur an ausgewählten Beispielen erprobt.

Besonders interessant für die Darstellung von Mesoxalesteramiden ist die direkte Umsetzung von Oxalsäurechloriden. Cunico *et al.*^[37] beschrieben die Umsetzung von TMS-Amid **137** mit Oxalylchlorid (**138**). Tanaka *et al.*^[38] beschrieben 2004 STILLE-Kreuzkupplungen zwischen Oxalsäurechloriden und Carbamoylstannanen. Diese Methoden bieten besonders kurze Zugänge zu Mesoxalesteramiden, sind aber bisher nur mit wenigen Beispielen publiziert. Anwendung in der Synthese fanden Mesoxalesteramide bis jetzt nur in der Synthese von Cladoniamid G (**77**)^[19] und zur Funktionalisierung eines Heteroaromaten in der Patentliteratur.^[39]

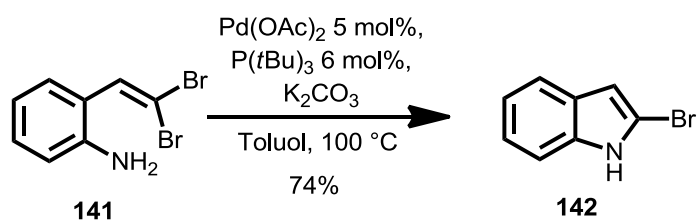
4.2.2 2-Brom-1H-Indole

Heterocyclen mit Halogen-Substituenten finden aufgrund ihrer Reaktivität und leichten Konvertierbarkeit in andere funktionelle Gruppen^[40] ^[40b] oft Anwendung in Naturstoffsynthesen.^[41] Der einfachste Zugang zu halogenierten Heterocyclen ist der Umsatz des Heterocyclen-Grundgerüsts mit einer elektrophilen Halogen-Quelle.^[41] Wird beispielsweise 1H-Indol mit elementarem Brom^[42] umgesetzt, wird das in 3-Position halogenierte Substrat erhalten. Die 2-Position lässt sich weniger leicht substituieren. Dazu muss der Stickstoff des Indols geschützt und dann die 2-Position lithiiert werden. Ein etabliertes Protokoll ist die BERGMAN-Reaktion.^[43] Dabei wird zunächst mit *n*-Butyllithium das Indol deprotoniert, mit Kohlenstoffdioxid zum Carbamincarboxylat **139** abgefangen und im zweiten Schritt mit *t*-Butyllithium in der 2-Position lithiiert und die lithiierte Spezies dann mit einer elektrophilen Halogen-Quelle abgefangen. Bei der wässrigen Aufarbeitung wird die Carbaminsäure gespalten und es wird das in 2-Position halogenierte 1H-Indol erhalten.



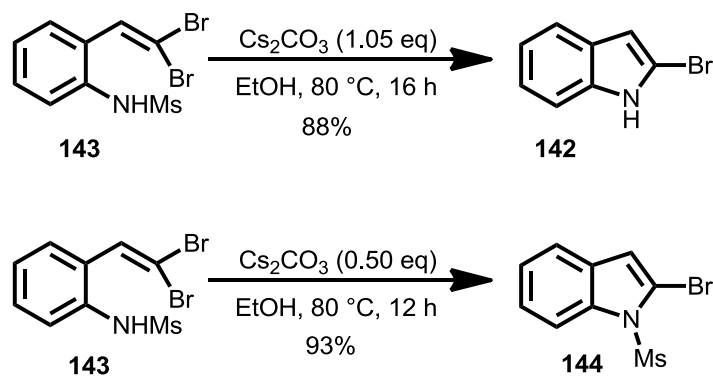
Schema 21: BERGMAN-Reaktion zum 2-Brom-1*H*-Indol.^[43]

Aus dem Einsatz von starken Basen ergeben sich oft harsche Bedingungen, die zu Regioselektivitätsproblemen führen und mit vielen funktionellen Gruppen inkompatibel sind.^[41] Eine mildere Methode ist der Aufbau des Heterocyclus über intramolekulare Kreuzkupplungsreaktionen ausgehend von geminalen Dihalogenolefinen. 2-Brom-1*H*-Indol (**142**) kann nach einem Protokoll von Lautens *et al.* aus Dibromolefin **141** Palladium-katalysiert in einer BUCHWALD-HARTWIG-Reaktion dargestellt werden.^[44]



Schema 22: Synthese von 2-Brom-1*H*-Indol nach Lautens *et al.*^[44]

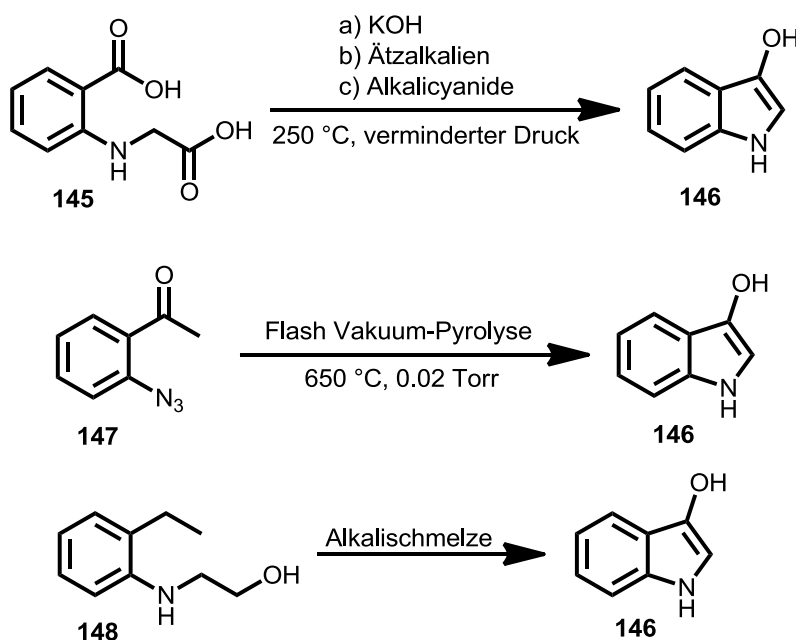
Wird das 1*H*-Indol vorher tosyl- oder mesyl-geschützt, gelingt die Reaktion auch mit Kupfer(I)iodid als Katalysator.^[45] 2013 gelang Wang *et al.* eine Übergangsmetall-freie Variante dieser Reaktion mit Cäsiumcarbonat als Base in Ethanol.^[46] Eine wichtige Rolle spielt hierbei eine Sulfonyl-Funktion als Schutzgruppe, die das Substrat aktiviert und nach der Cyclisierung basisch abgespalten wird.



Schema 23: Übergangsmetall-freie BUCHWALD-HARTWIG-artige Reaktion zum 2-Brom-1*H*-Indol.^[46]

4.2.3 1H-Indole mit O-Funktionalisierung in 3-Position

In der Literatur sind nur wenige Reaktionen bekannt, um Indole zu synthetisieren, die in 3-Position O-funktionalisiert sind. Ende des 19. Jahrhunderts sind diese Verbindungen von großem Interesse, um den Naturfarbstoff Indigo großtechnisch zu synthetisieren. Die ersten Arbeiten gehen auf Adolf Baeyer zurück, der das Patent zur Indigosynthese an die BASF und die Farbwerke Höchst verkaufte. Die Literatur und Patente aus dieser Zeit beschreiben jedoch extrem harsche Bedingungen zur Darstellung dieser Verbindungen wie Reaktionen in Alkalischmelzen^[47] oder Behandlung mit Zinkstaub und Ammoniak^[48]. Auch die jüngere Literatur beschreibt harsche Bedingungen durch Einsatz von starken Basen wie wässrigem Kaliumhydroxid^[49] bei hohen Temperaturen oder Vakuumpyrolyse^[50]. Diese harschen Bedingungen führen zu sehr schlechten Ausbeuten.

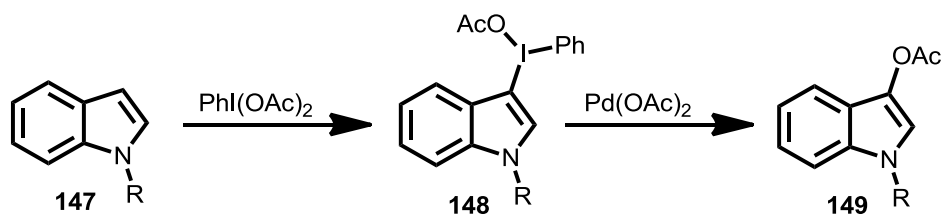


Schema 24: Beispielhafte Bedingungen aus der (Patent-)Literatur^{[50] [47] [51]} zur Darstellung von 3-Hydroxy-1H-indol.

Erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts werden in der Literatur Methoden beschrieben, in 3-Position eine Acetatgruppe einzuführen. Arnold *et al.* beschreiben 1959 die silberkatalysierte Acetateinführung in Essigsäure über 3-Iodindol, die allerdings auch nur in mäßigen Ausbeuten von 28% gelingt.^[52]

Seit 2010 sind mehrere Publikationen erschienen, die Diacetoxyiodbenzol zur Einführung der Acetatgruppe verwenden und deutlich bessere Ausbeuten über 70% erreichen.^{[53] [54] [55] [56]}

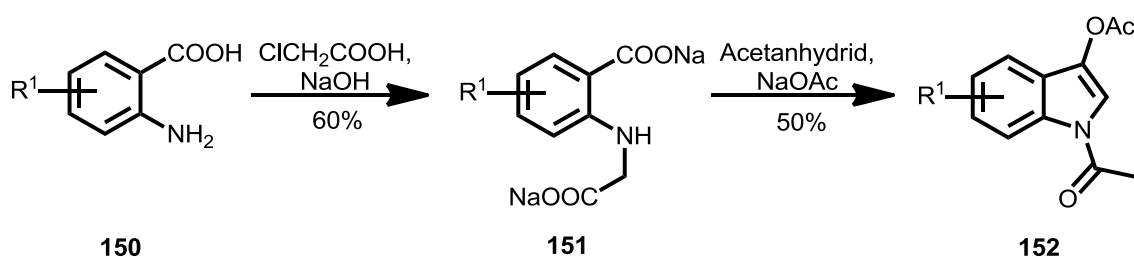
Dabei wird zunächst eine in 3-Position iodidierte Indol-Spezies gebildet. Palladium insertiert in die Kohlenstoff-Iod-Bindung und überträgt ein Acetat.



Schema 25: Acetateinführung in 3-Position.

Die meisten der beschriebenen Reaktionen verlaufen unter basischen Bedingungen in Acetonitril. Suna *et al.* ^[56] beschreiben die Reaktion in Essigsäure bei Raumtemperatur. Die in den Publikationen angewendeten Indole sind alle mit elektronenreichen Resten (Bn, Ar, Me, *i*Pr, allyl) am Stickstoff substituiert. Nur Huang *et al.* ^[53] wendeten die Methode auf ein unsubstituiertes Indol an.

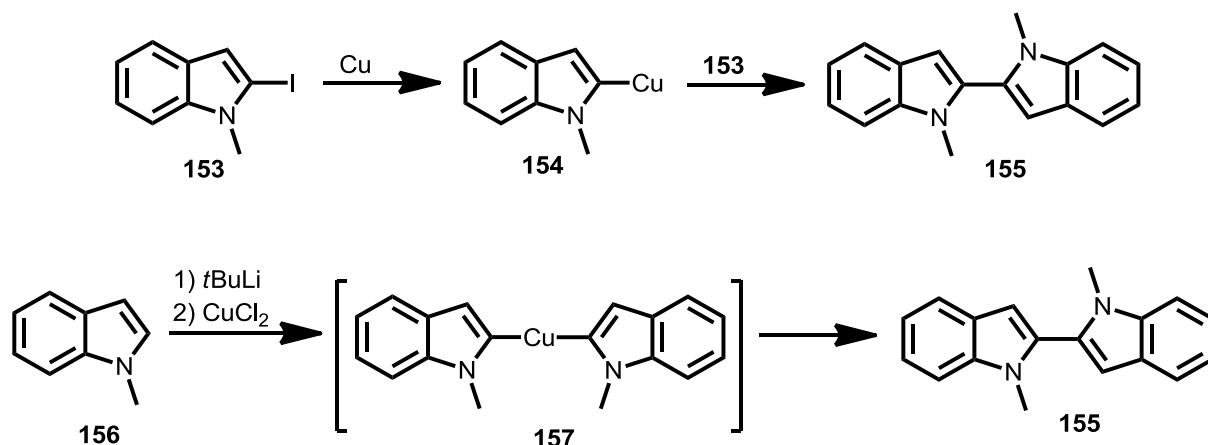
Eine weitere Möglichkeit zum Aufbau *O*-funktionalisierter Indole besteht darin, das Indolgrundgerüst aufzubauen und den Substituenten dabei mitzubringen. Ein Beispiel dafür ist der Aufbau des Bisindol-Gerüsts in der Synthese von Cladoniamid A (**71**). ^[22] In weiteren Beispielen wird ein Acetat-geschütztes Indol generiert, die Ausbeuten dieser Reaktionssequenz sind jedoch nur mäßig. ^{[57] [58] [59] [60]}



Schema 26: Synthese des Acetat-geschützten Acetoxy-Indols **152**. ^[57]

4.2.4 Kreuzkupplungen zu 2,2'-Bisindolen

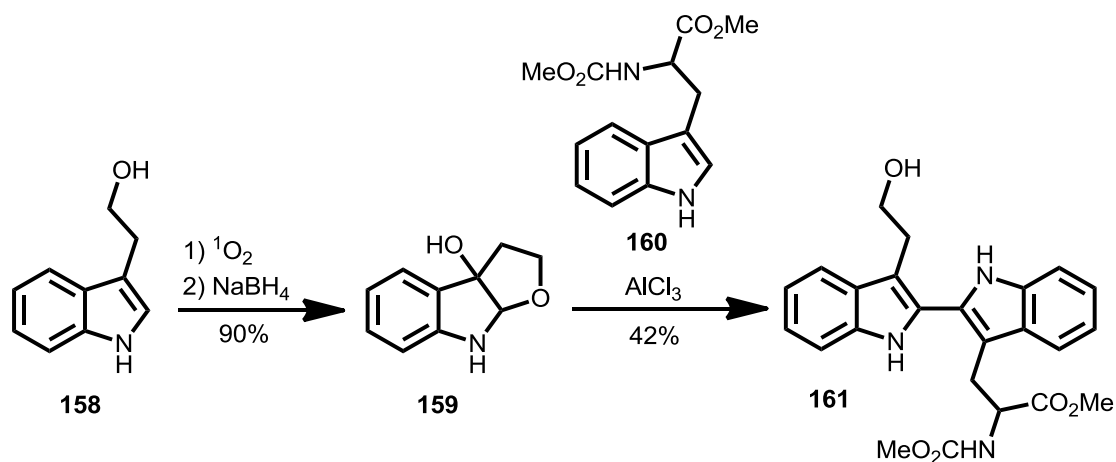
Obwohl Indolocarbazole wie Staurosporin (**26**) und Rebeccamycin (**28**) sich zu Leitstrukturen in der Krebsforschung entwickelt haben, gibt es nur wenige publizierte Strategien zum expliziten Aufbau von 2,2'-Bisindolen, von denen hier einige ausgewählte vorgestellt werden. Die Reduktion von indigoiden Systemen, beispielsweise über WOLFF-KISHNER-Reduktion, wird in der Literatur als wenig erfolgreich beschrieben.^[61] Gleiches gilt für die doppelte FISCHER-Indol-Synthese über ein Bisphenylhydrazon.^[61] Den ersten erfolgreichen Ansatz publizierten 1980 Bergman *et al.*, die 2-Iod-*N*-methyl-1*H*-indol (**153**) mit Kupfer umsetzten und das symmetrische 2,2'-Bisindol erhielten.^[61] Auch die Lithiierung in 2-Position und anschließende Transmetallierung mit Kupfer(II)-chlorid ergab das gewünschte Produkt in guten Ausbeuten.^[61]



Schema 27: Kupfervermittelte Kupplung zu 2,2'-Bisindolen nach Bergman *et al.*^[61]

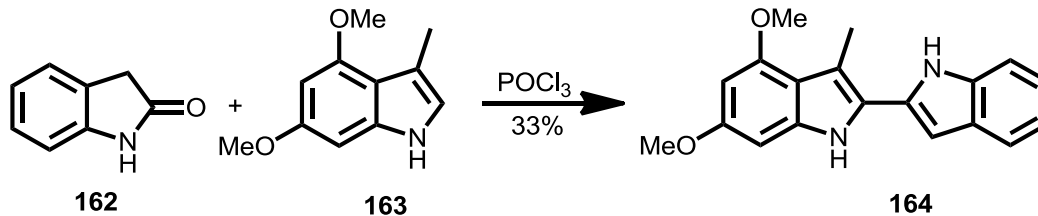
Dieses Beispiel zeigt, dass Indole prinzipiell in 2-Position metall-vermittelt gekuppelt werden können. Problematisch an dieser Route ist, dass nur symmetrische 2,2'-Bisindole gebildet werden.

Eine weitere Methode wurde 1982 von Saito *et al.* publiziert.^[62] Tryptophol (**158**) wurde mit Singulett-Sauerstoff oxidiert und anschließend mit Natriumborhydrid reduziert. Durch Zugabe einer LEWIS-Säure und eines nucleophilen Indols konnten 2,2'-Bisindole des Typs **161** erhalten werden. Diese Bisindole sind jedoch auf bestimmte Substituenten in 3-Position limitiert.



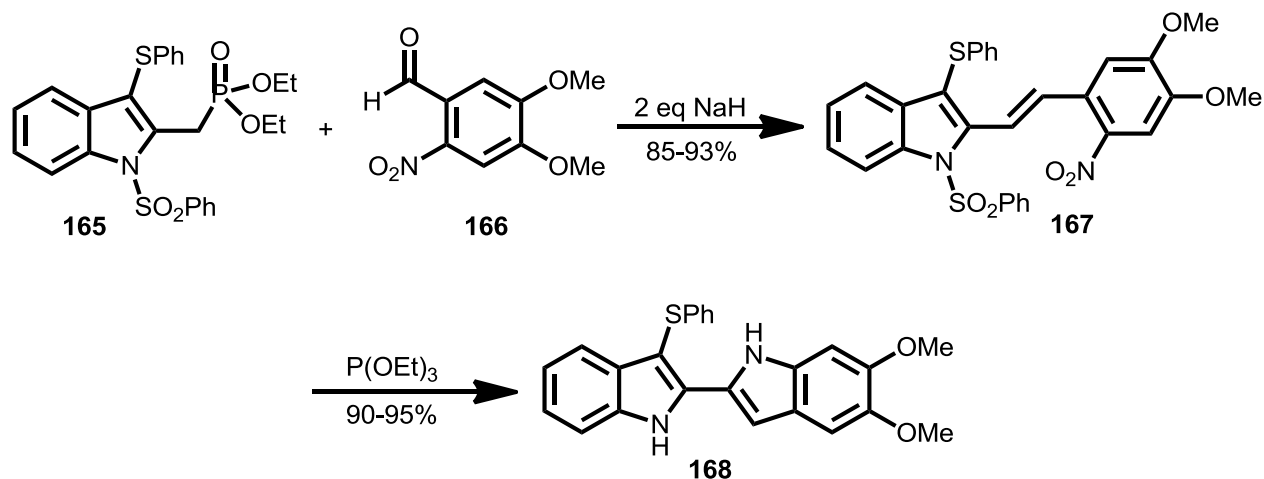
Schema 28: Synthese von 2,2'-Bisindolen nach Saito *et al.* ^[62]

Eine allgemeinere Methode beschrieben 1984 Black *et al.*, die ausgehend von Indolin-2-on (**162**) und Phosphorylchlorid ein Vilsmeier-ähnliches Reagenz herstellten, das dann mit sehr elektronenreichen Indolen, die in 3-Position bereits substituiert waren, ein 2,2'-Bisindol bilden konnte. ^[63]



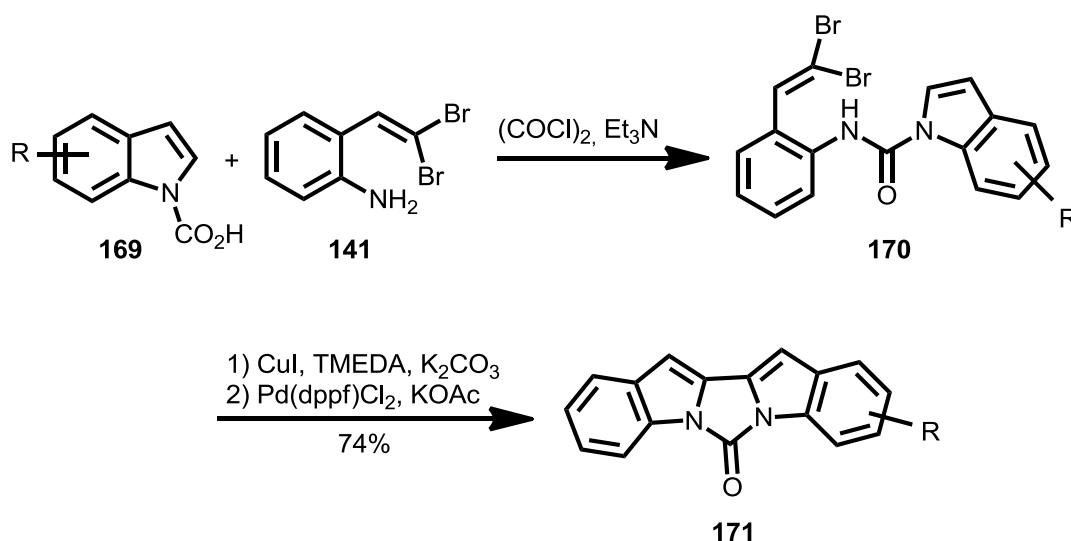
Schema 29: VILSMEYER-ähnliche Reaktion zum 2,2'-Bisindol nach Black *et al.* ^[63]

Auch bei dieser Reaktion ist die Substitution der Indol-Bausteine jedoch stark limitiert. Ähnliches gilt für die Variante von Jesudoss und Srinivasan. ^[64] Ihr Ansatz war eine WITTIG-HORNER-Reaktion eines Indol-Phosphonatesters **165** mit einem substituierten Nitrobenzaldehyd **166** zu 2-Viny lindolen **167**, die dann unter harschen Bedingungen mit Triethylphosphit in einer Nitren-Cyclisierung zu Bisindolen **168** geschlossen wurden.



Schema 30: Synthese von 2,2'-Bisindolen über eine WITTIG-HORNER-Reaktion und anschließendem Ringschluss nach Jesudoss und Srinivasan.^[64]

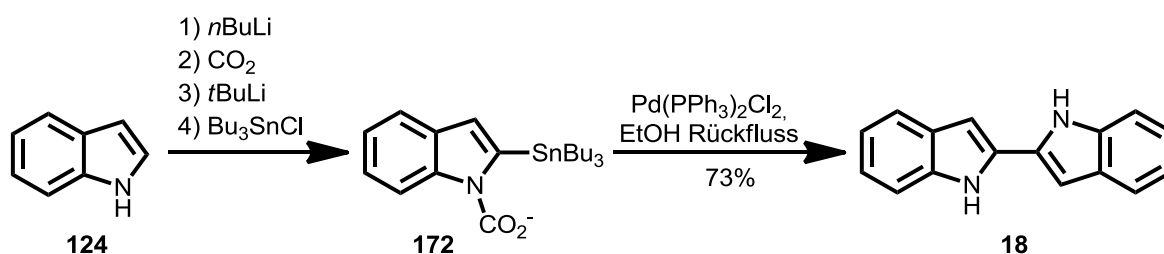
Eine neuere Synthese zur Darstellung von 2,2'-Bisindolen stammt von Bao *et al.*^[65] Sie publizierten 2011, angelehnt an die Synthese der 2-Brom-indole von Lautens *et al.*, eine intramolekulare Kreuzkupplung von Indolen zu 1,1'-Carbonyl-2,2'-bisindolen.



Schema 31: Synthese von 2,2'-Bisindolen über eine intramolekulare Kreuzkupplung nach Bao *et al.*^[65]

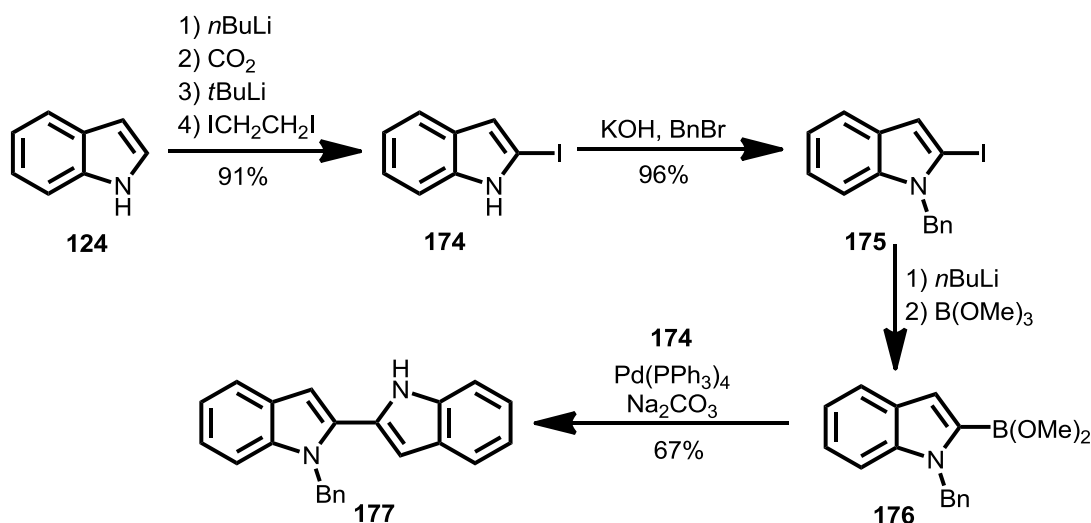
Diese Synthese ist bezüglich der Substitution der Indole deutlich flexibler als die bisher vorgestellten Methoden und zeigt, dass eine metall-vermittelte Kreuzkupplung der 2-Positionen in guten Ausbeuten zu unsymmetrischen Bisindolen führen kann.

Der Marburger Ansatz zur Synthese des 2,2'-Bisindols des Gerüsts von Cladoniamid G (**77**) sah eine intermolekulare Kreuzkupplung vor, um in der Substitution der einzelnen Indol-Bausteine im Hinblick auf Derivate möglichst flexibel zu sein. Dieser Ansatz wurde in der Literatur bisher nur in sehr wenigen Beispielen verfolgt. Hudkins *et al.* beschrieben eine STILLE-Kreuzkupplung zum 2,2'-Bisindol.^[66] Das Zinn-Reagenz wurde nach dem BERGMAN-Protokoll dargestellt, indem zunächst 1H-Indol mit *n*-Butyllithium deprotoniert wurde und dann mit Kohlenstoffdioxid zum Carbamincarboxylat abgefangen wurde. Dann wurde mit *t*-Butyllithium die 2-Position deprotoniert und mit Tributylzinnchlorid abgefangen. Dieses wurde mit 2-Iod-1H-Indol in guten Ausbeuten zum 2,2'-Bisindol umgesetzt.



Schema 32: Synthese eines 2,2'-Bisindols über eine STILLE-Kreuzkupplung nach Hudkins *et al.*^[66]

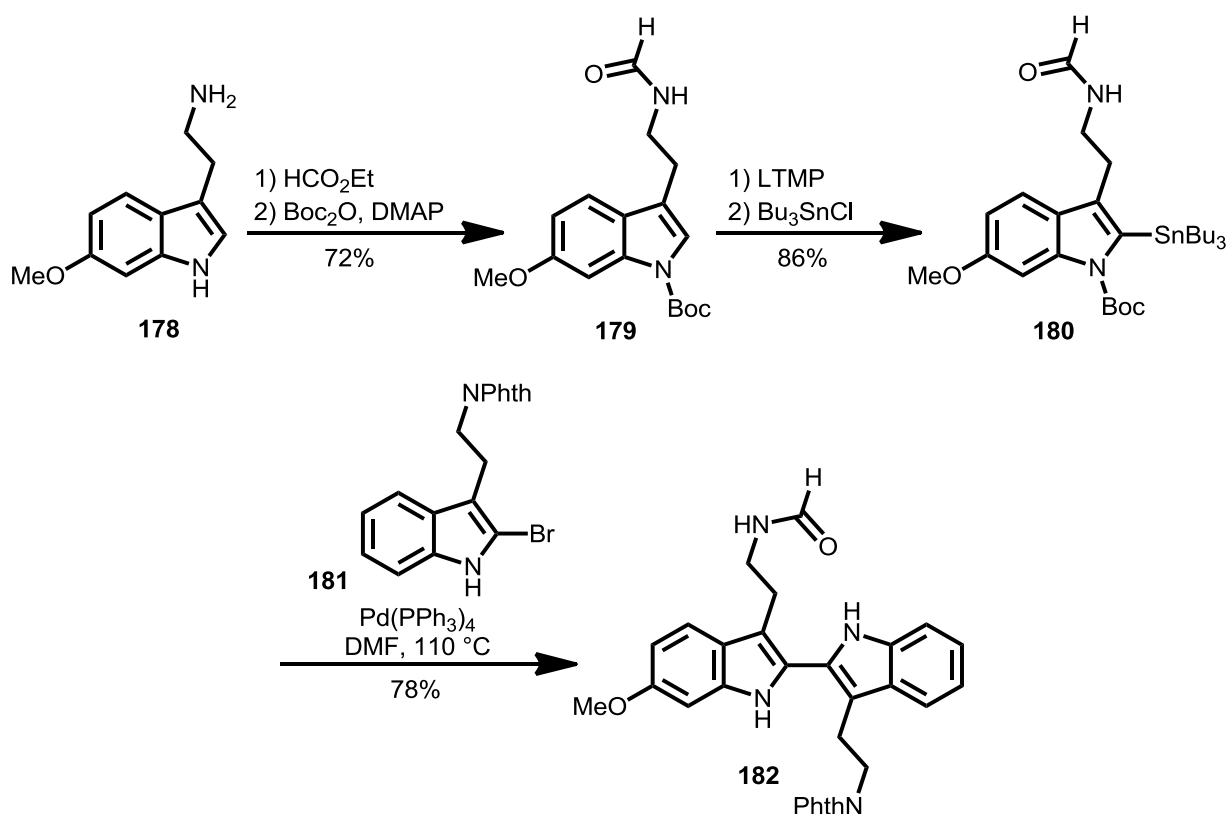
Merlic *et al.* entwickelten eine neue Synthesestrategie zur Darstellung von Indolocarbazol-Einheiten.^[7] Sie synthetisierten zunächst zwei Indol-Bausteine, die dann in einer SUZUKI-Kreuzkupplung das Bisindol-Gerüst bildeten, das im Folgenden weiter funktionalisiert wurde.



Schema 33: Synthese eines 2,2'-Bisindols über eine Suzuki-Kreuzkupplung nach Merlic *et al.*^[7]

Hierbei zeigte sich, dass die Kreuzkupplung empfindlich auf die Wahl der Schutzgruppe des Indol-Stickstoffes reagierte und nur bei elektronenreichen Schutzgruppen wie Benzyl oder Methyl zu guten Ausbeuten führte. In einer zweiten Publikation^[2] beschreibt die Gruppe außerdem die Homokupplung beider Indolbausteine als Nebenprodukte. Eine NEGISHI-Kreuzkupplung der Substrate führte zur Hydro-Demetallierung. Diese Nebenreaktion erklären sich die Autoren mit der Protonierung des Zink-Reagenzes durch das ungeschützte 2-Iod-1*H*-indol.^[2]

Tambar *et al.* wendeten in der Totalsynthese von Trigonolimin C eine STILLE-Kreuzkupplung zur Darstellung von Tryptamin-Dimeren **182** an.^[67] Sie wählten ein Boc-geschütztes Tryptamin-Derivat **179**, das in 2-Position mit Tributylzinchlorid funktionalisiert wurde, und setzten es unter Standard-STILLE-Bedingungen in guten Ausbeuten mit dem ungeschützten 2-Brom-Tryptamin-Derivat **181** um.

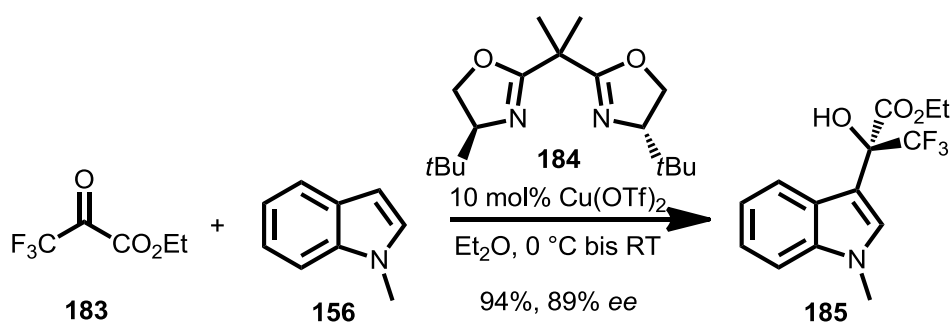


Schema 34: Synthese eines Tryptamin-Dimers über eine STILLE-Kreuzkupplung nach Tambar et al.^[67]

Zusammenfassend beschreibt die Literatur einige Methoden zur Darstellung von 2,2'-Bisindolen, die jedoch in der Substitution limitiert sind, sehr harsche Bedingungen erfordern oder nur intramolekular geführt werden können. Die Kreuzkupplung stellt sich als die flexibelste und konvergenteste Methode dar, die jedoch empfindlich auf die elektronischen Verhältnisse der Bausteine reagiert und zur Nebenproduktbildung (protoniertes Edukt und Homokupplung) neigt, die nur durch sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen kontrolliert werden kann. Als *N*-Schutzgruppe für Indole in Kreuzkupplungen findet man in der Literatur häufig Methyl^{[7] [68]}, Benzyl^{[7] [69]}, SEM^{[68] [70]} und DEM^{[71] [72]}, seltener findet man Boc^{[68] [67]}, Tosyl^[7], Allyl^[7], MOM^[2] und für wenig substituierte Systeme auch schutzgruppenfreie Synthesen^[66].

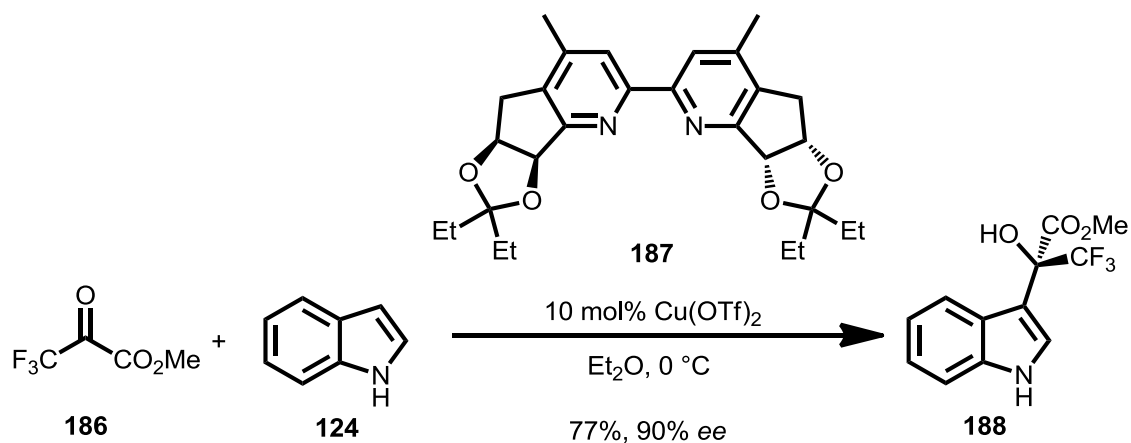
4.2.5 Enantioselektive Additionen von 1*H*-Indolen an Carbonyle

In den letzten 15 Jahren erschienen einige Publikationen zur enantioselektiven Addition von 1*H*-Indolen an Carbonylverbindungen, die auf der Katalyse durch chirale LEWIS-Säuren basieren. Bei dem Carbonylsubstrat handelt es sich meistens um Trifluorpyruvate, die besonders interessant sind, da trifluormethylierte Indole anti-HIV1-Wirkung zeigen.^[73] Die Substitution des Indols ist bisher auf wenige Beispiele beschränkt. Pionierarbeit auf diesem Gebiet leisteten Jørgensen *et al.*^[74] Sie setzten Trifluorpyruvat **183** mit Indolen um und katalysierten die Reaktion mit einem Kupfer(II)-box-Komplex (**184**). Die Addition gelang mit sehr guten Ausbeuten und guten Enantioselektivitäten.



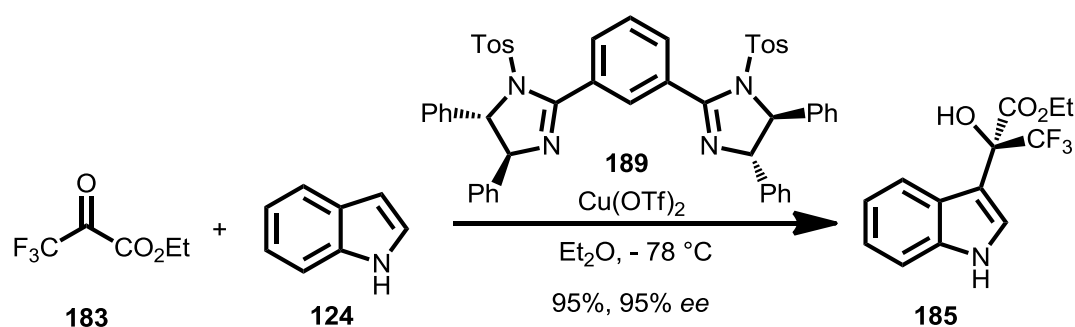
Schema 35: Kupfer(II)-box-Katalyse nach Jørgensen *et al.*^[74]

Diese Bedingungen konnten Wilson *et al.* auf Bipyridyl-Liganden übertragen und erhielten das Produkt in ähnlich guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten.^[75] Der Ligand ist jedoch nicht kommerziell erhältlich und muss zunächst ausgehend von 2-Chlorpyridin synthetisiert werden.



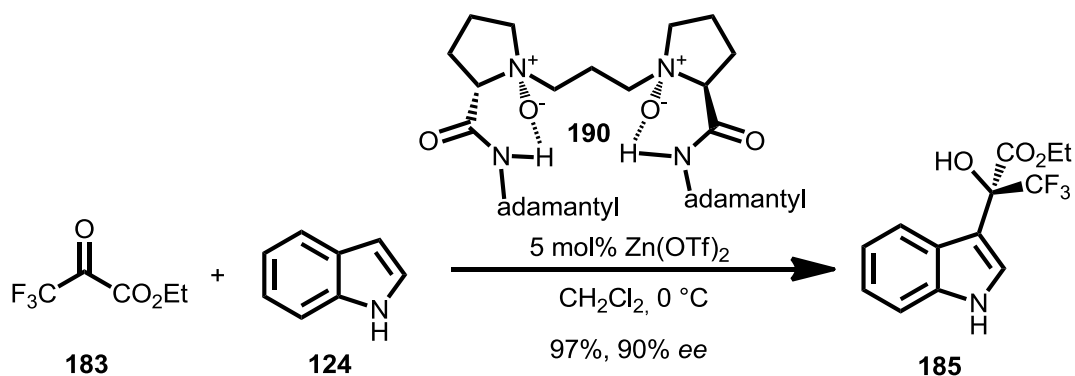
Schema 36: Kupfer(II)-bipyridyl-Katalyse nach Wilson *et al.*^[75]

Da es schwierig ist, den sterischen Anspruch und die Elektronendichte der etablierten box-Liganden zu verändern, entwickelten Nakamura und Toru eine zweite Generation bi- und tridentater Stickstoffliganden, die auf einem Bisimidazolingerüst statt eines Bisoxazolinengerüsts basieren.^[76] Diese sind elektronisch und sterisch leichter an eine Reaktion anzupassen und erreichen sehr gute Ausbeuten und Selektivitäten.



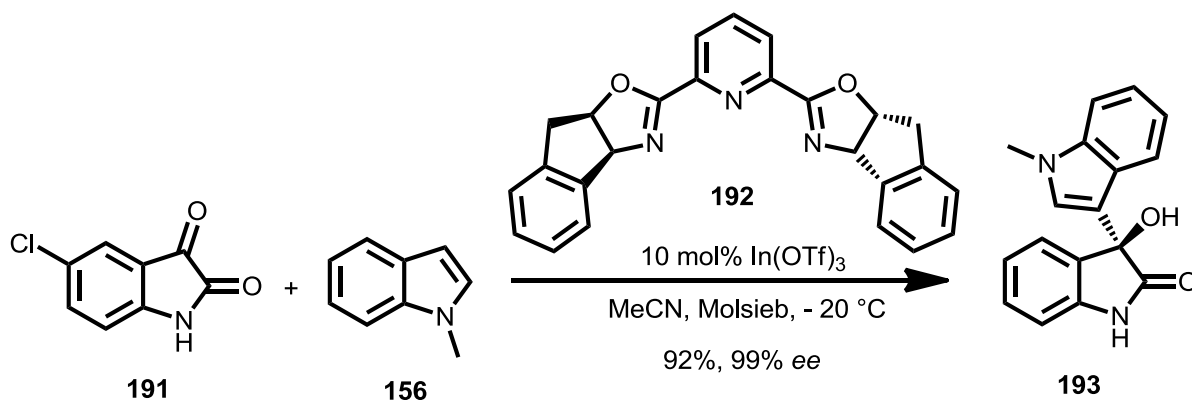
Schema 37: Kupfer(II)-bisimidazolin-Katalyse nach Nakamura und Toru^[76]

Ähnlich gute Ergebnisse erreichten Liu und Feng 2008 mit Zink(II)triflat als besonders milde LEWIS-Säure und *N,N*-Dioxid-Liganden.^[77]



Schema 38: Zink(II)-Katalyse nach Liu und Feng.^[77]

Franz *et al.* beschäftigten sich mit der enantioselektiven Addition von 1*H*-Indolen an Isatine mit dem kommerziell erhältlichen Indeno-pybox-Ligand und Seltenerd-Metallen als Lewissäuren.^[78] Diese gelang selektiv an der 3-Position des Isatins mit sehr guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten.



Schema 39: enantioselective Addition von 1*H*-Indol an Isatin.^[78]

Eine Alternative zu chiralen LEWIS-Säuren ist die Induktion der Stereochemie durch Organokatalysatoren, deren Strukturen von Chinchona-Alkaloiden abgeleitet werden. Ein prominentes Beispiel für einen Organokatalysator, der die Addition von Indolen an Carbonylverbindungen katalysiert, ist Cuprein (**195**).^{[79] [73]} In einigen Beispielen wird auch eine von BINAP abgeleitete chirale Phosphorsäure **194** verwendet.^{[80] [81] [82]}

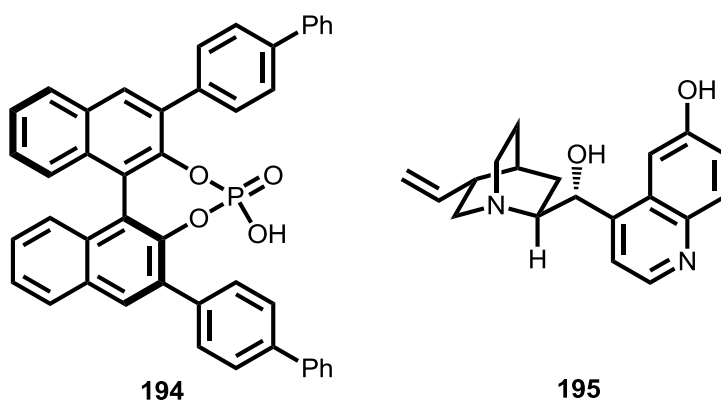


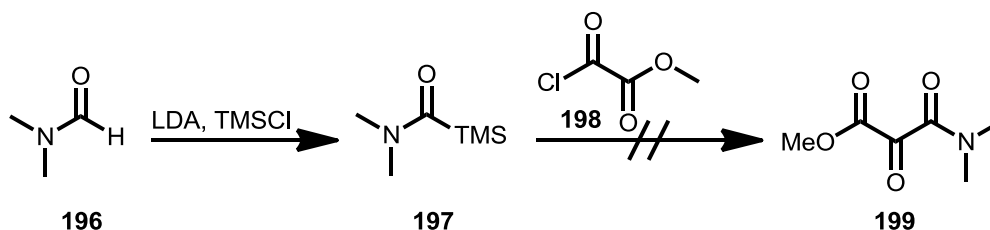
Abbildung 8: Alternative Katalysatoren zur enantioselektiven Addition von 1*H*-Indol an Carbonylverbindungen.

5. Synthesedurchführung

5.1 Synthese von Cladoniamid G

5.1.1 Synthese des Mesoxalesteramids

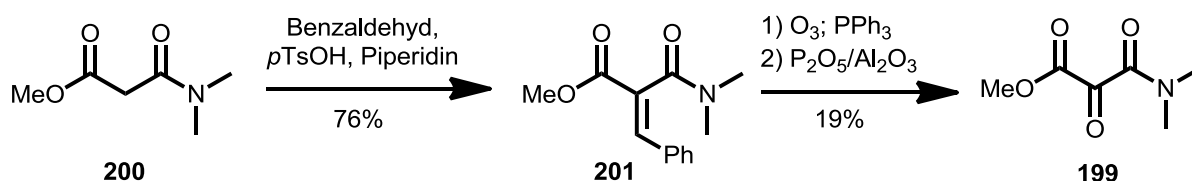
Zunächst sollte ein möglichst effektiver, zuverlässiger Synthesezugang zu Mesoxalesteramiden gefunden werden. Aus den in Kapitel 4.2.1 beschriebenen Methoden erschien zunächst die von Cunico *et al.*^[37] beschriebene Synthese geeignet, da sie die gewünschten Produkte in zwei Stufen aus kommerziell erhältlichen Reagenzien darstellt. Zunächst wurde DMF mit LDA deprotoniert und mit TMS-Chlorid abgefangen, um Carbamoylsilan **197** zu erhalten, welches mit Oxalsäurechloriden zu Mesoxalesteramiden umgesetzt wurde (Schema **140**). Die Reaktionsbedingungen sollten mit DMF reproduziert und dann auf Methylformamid übertragen werden, um den gewünschten Baustein **122** für die Naturstoffsynthese zu erhalten. Da Carbamoylsilan **197** sehr hydrolyseempfindlich ist, wurde es *in situ* generiert und mit Oxalsäurechloriden versetzt. Die Ergebnisse von Cunico *et al.* konnten jedoch nicht reproduziert werden, da die Mesoxalesteramide nur in sehr geringen Ausbeuten und unzureichender Reinheit isoliert werden konnten.



Schema 40: Versuch der Darstellung von Mesoxalesteramiden nach Cunico *et al.*

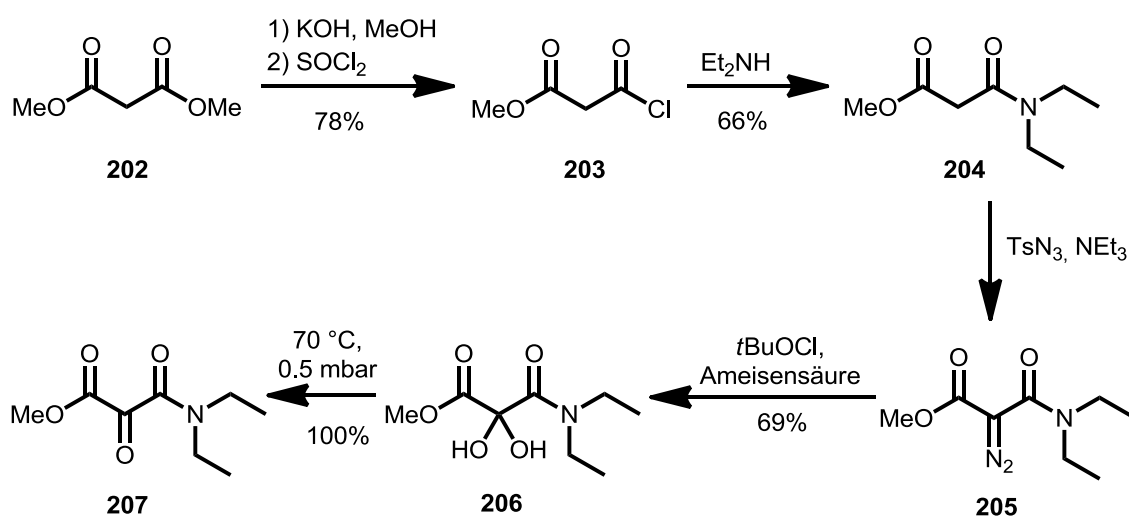
Die Synthese von Mesoxalesteramiden ausgehend von Malonsäuredimethylesteramid wurde in der Arbeitsgruppe Koert bereits von Dr. Malte Wohlfahrt nach einer Methode von Tietze *et al.* durchgeführt. Über eine KNOEVENAGEL-Reaktion wird in 2-Position Benzaldehyd kondensiert. Das entstehende Phenylacrylat **201** wird durch Ozonolyse in Mesoxalesteramid **199** überführt. Durch den Angriff von Wasser am Keton wird teilweise das Hydrat gebildet, das durch Filtration über Sicapent[®] ins Mesoxalesteramid **199** zurückgeführt wird. Die Erfahrung von Dr. Malte Wohlfahrt zeigte jedoch, dass die Gesamtausbeute dieser

Sequenz bei unbefriedigenden 14% lag, so dass eine andere Methodik diesem Ansatz vorzuziehen war.



Schema 41: Darstellung des Mesoxalesteramids **199** über KNOEVENAGEL-Kondensation und anschließende Ozonolyse.

Da Julia Baumeister und Jan Roßbach in der Arbeitsgruppe Koert bereits mit Erfolg die Oxidation von Diazoverbindungen bei der Synthese von Diketoestern und -amiden anwendeten^[28], wurden entsprechende Reaktionsbedingungen auf Malonsäureesteramid **204** übertragen. Dieses wurde zuvor aus Dimethylmalonester **202** durch Verseifung mit Kaliumhydroxid und anschließendem Umsatz mit Thionylchlorid ins Säurechlorid **203** überführt, welches mit Diethylamin zum Amid reagierte. Nach einem REGITZ-Diazotransfer^[30] mit Tosylazid und anschließender Oxidation der Diazoverbindung **205** mit *tert*-Butylhypochlorit^[30] konnte Mesoxalesteramid **207** als Carbonyl-Hydrat-Gemisch erhalten werden, welches thermisch bei 120 °C und 0.5 mbar in die Tricarbonylverbindung **207** überführt werden konnte.



Schema 42: Darstellung der Tricarbonylverbindung **207**.

Auf diesem Syntheseweg konnten neben Verbindung **207** weitere Mesoxalesteramide dargestellt werden, die sich in den Resten des Amids unterscheiden. Die Diazoverbindungen **210** und **211** ließen sich auf diesem Weg nicht zu den gewünschten Mesoxalesteramiden oxidieren.

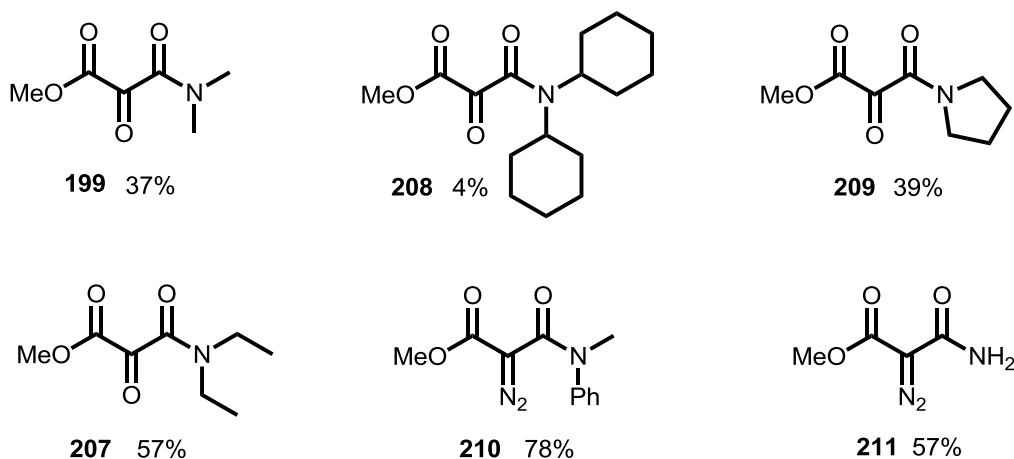


Abbildung 9: Dargestellte Mesoxalesteramide und Diazoverbindungen.

Die Strukturen der Hydrate **212** und **213** sowie des Tricarboxyls **208** konnten mit Röntgenstrukturanalysen belegt werden. Dabei fällt auf, dass die Carbonylgruppen in der Hydratform im Kristall antiparallel zueinander ausgerichtet sind, während sich bei der Tricarboxylverbindung die Carbonylgruppe des Esters und des Ketons parallel ausrichten und die Carbonylfunktion des Amids orthogonal dazu steht.

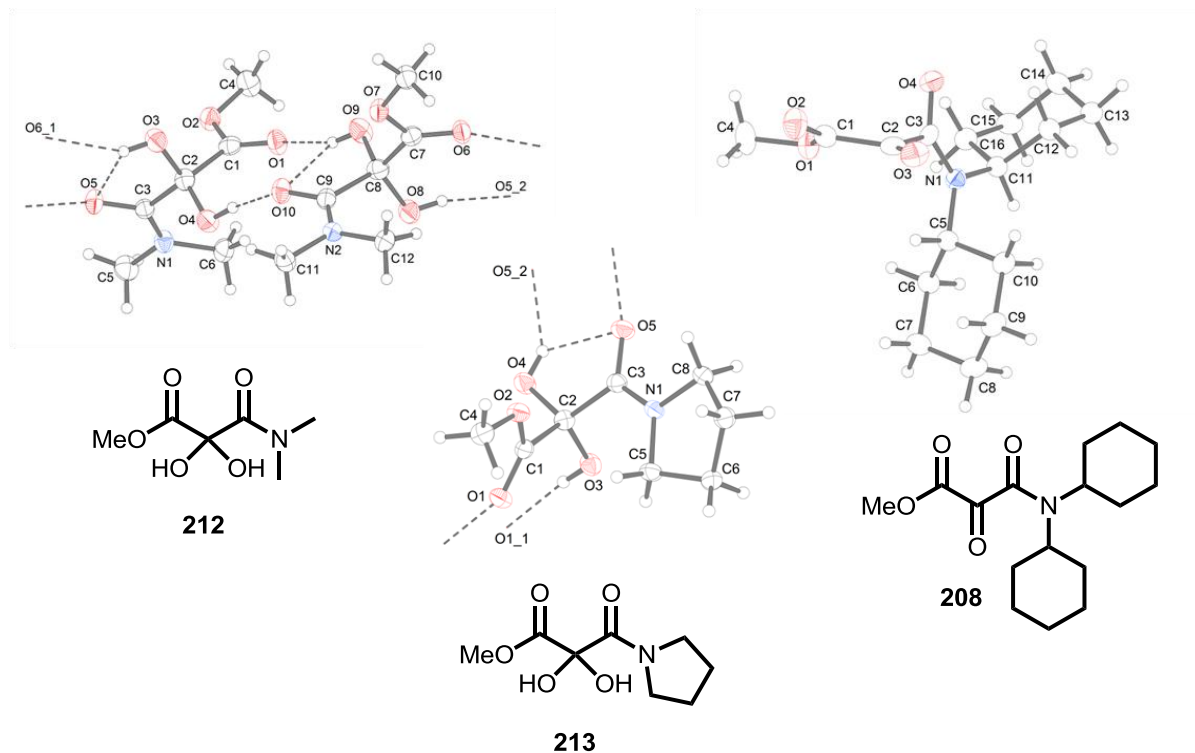
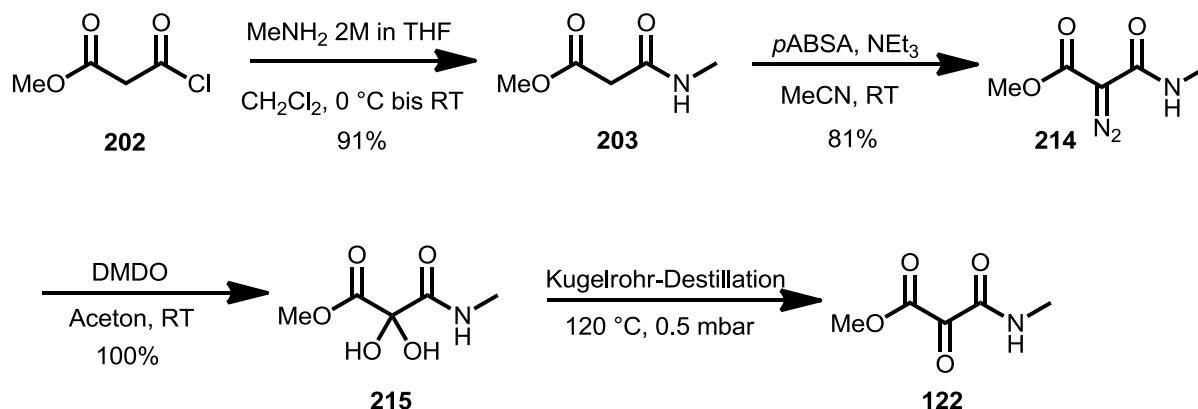


Abbildung 10: Röntgenkristallstrukturen der Hydrate **212** und **213** und des Tricarbons **208**.

Ein generelles Problem dieses Synthesewegs war die Abtrennung der Diazoverbindung von dem beim REGITZ-Diazotransfer entstehenden Tosylamid. Durch Anwendung von *p*-Acetamidobenzosulfonyl-azid (*p*ABSA) als Reagenz anstelle von Tosylazid konnte das entstehende Amid zu einem großen Teil ausgefällt und anschließend säulenchromatografisch vollständig abgetrennt werden.

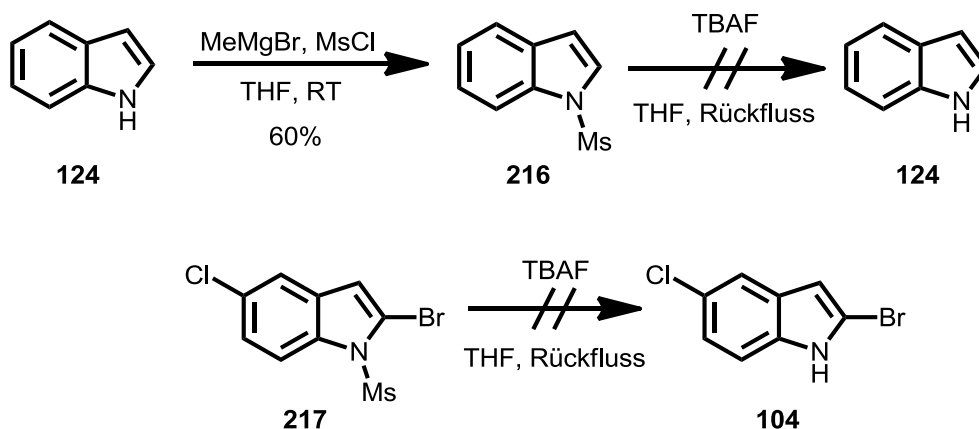
Bei der Anwendung dieser Methode auf Mesoxalesteramide mit freien amidischen Protonen zeigte sich, dass die Oxidation der Diazoverbindungen mit *tert*-Butylhypochlorit zu Nebenprodukten führte und die gewünschten Mesoxalesteramide nur in geringer Ausbeute und unzureichender Reinheit erhalten wurde. Mit Dimethyldioxiran (DMDO) als Oxidationsmittel^[31] konnte das Hydrat des Mesoxalesteramids **215** quantitativ isoliert und thermisch bei 120 °C und 0.5 mbar ins Mesoxalesteramid **122** überführt werden. Damit war der Baustein **122** zur Synthese von Cladoniamid G (**77**) zuverlässig in guten Ausbeuten zugänglich.



Schema 43: Finale Synthese des Bausteins **122**.

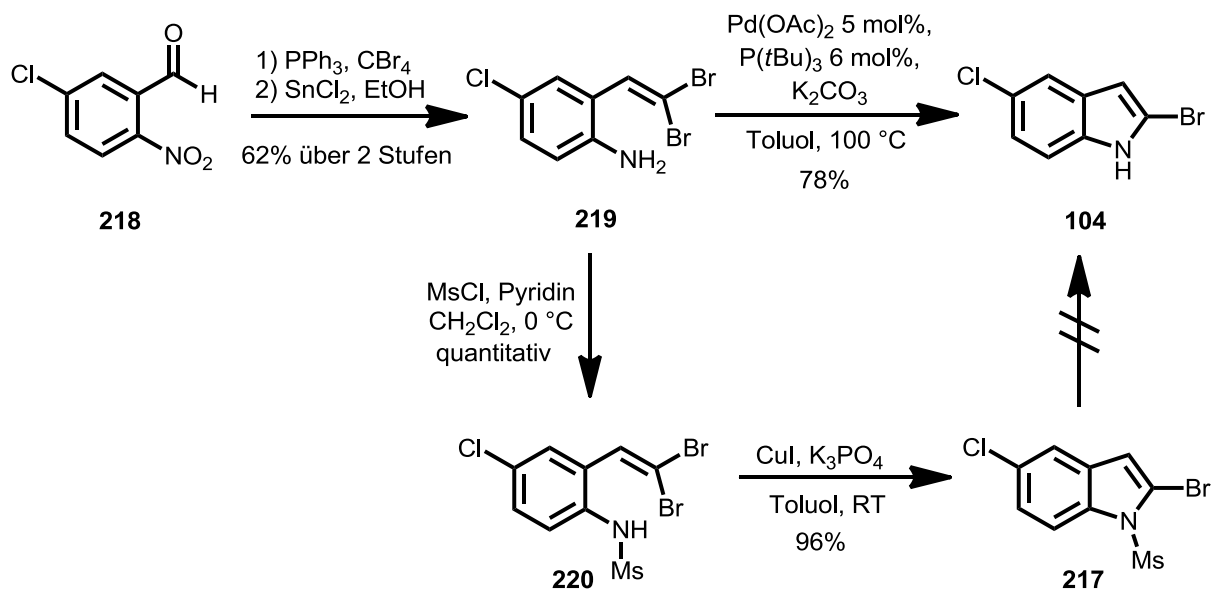
5.1.2 Synthese des 5-Chlor-2-bromindols

Als Schlüsselschritt zur Verknüpfung der beiden Indol-Einheiten von Cladoniamid G (**77**) war eine Kreuzkupplung geplant. Als Halogen-Komponente wurde nach Abwägung der Reaktivität und Stabilität der Verbindung das Brom-Indol **104** gewählt. Da die Einführung eines Halogens in 2-Position eines Indols schwierig ist, sollte der Aufbau des Indols bereits in Anwesenheit der funktionellen Gruppe erfolgen. Dazu wurde zunächst 5-Chlor-2-nitrobenzaldehyd (**218**) in einer COREY-FUCHS-ähnlichen Reaktion ins Dibromid überführt und anschließend die Nitrogruppe mit Zinndichlorid zum Amin **219** reduziert.^[44] Die Reaktion verlief mit einer moderaten Ausbeute von 62% über zwei Stufen. Das Amin **219** wurde im folgenden Schritt über eine BUCHWALD-HARTWIG-Reaktion ins Indol **104** überführt. Es wurden sowohl ein Kupfer- als auch ein Palladium-vermittelter Ansatz verfolgt. Für die Kupfer-vermittelte Reaktion wurde das Dibromid **219** zunächst mesyliert und dann nach Reaktionsbedingungen von Zhang und Shen *et al.*^[45] unter Zugabe von Base und katalytischen Mengen Kupfer(I)iodid zum Indol **217** geschlossen. Diese Route verlief zuverlässig in sehr guten Ausbeuten. Parallel dazu wurde 1H-Indol mesyliert und Entschützungsversuche mit TBAF unternommen. Diese waren jedoch weder am Testsystem 1H-Indol **216** noch am Originalsystem **217** erfolgreich.



Schema 44: Versuche zur Entschützung mesylierter Indole.

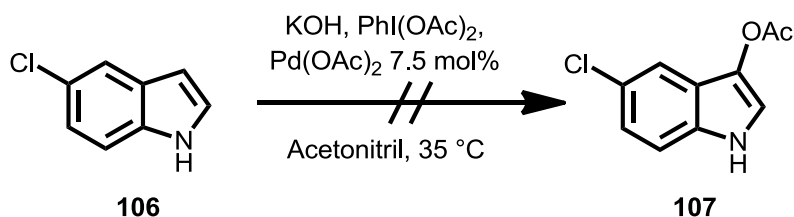
Daher wurde eine Palladium-vermittelte Reaktion bevorzugt, die nach Reaktionsbedingungen von Lautens *et al.*^[44] schutzgruppenfrei in 78% Ausbeute zum gewünschten Produkt **104** führte. Wichtig für die Zuverlässigkeit dieser Reaktion war zum einen absoluter Ausschluss von Sauerstoff, da Tri-*tert*-butylphosphin sehr oxidationsempfindlich ist, sowie die exakte Einhaltung des Metall-Ligand-Verhältnisses.


 Schema 45: Synthese des 2-Brom-5-chlor-indols (**104**).

5.1.3 Synthese des 3-Methoxyindols

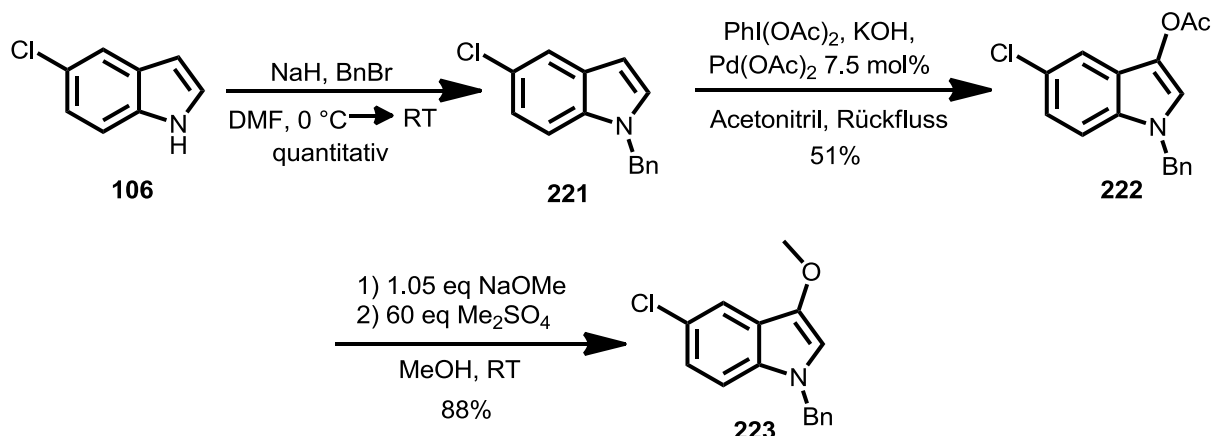
Die Herausforderung bei der Synthese des dritten Bausteins lag in der Einführung der Methoxygruppe, da eine nucleophile, elektronenreiche funktionelle Gruppe in der nucleophilsten Position des Indolgerüsts eingeführt werden sollte. Dies geschieht in der Regel über eine Iodspezies und anschließende Insertion eines Metall-Acetat-Komplexes. Das Acetat sollte dann verseift und das entstehende Alkoholat mit einem Methylierungsreagenz abgefangen werden.

Huang *et al.* beschrieben 2010 eine schutzgruppenfreie Methode für die Einführung einer Acetatfunktion in 3-Position eines Indols.^[53] Nach den angegebenen Reaktionsbedingungen reagieren auch substituierte Indole in Acetonitril unter Zugabe von Kaliumhydroxid als Base mit Diacetoxyiodbenzol unter Ausbildung der acetylierten Verbindung. Diese Ergebnisse konnten auch durch Variation der angegebenen Reaktionsbedingungen nicht reproduziert werden.



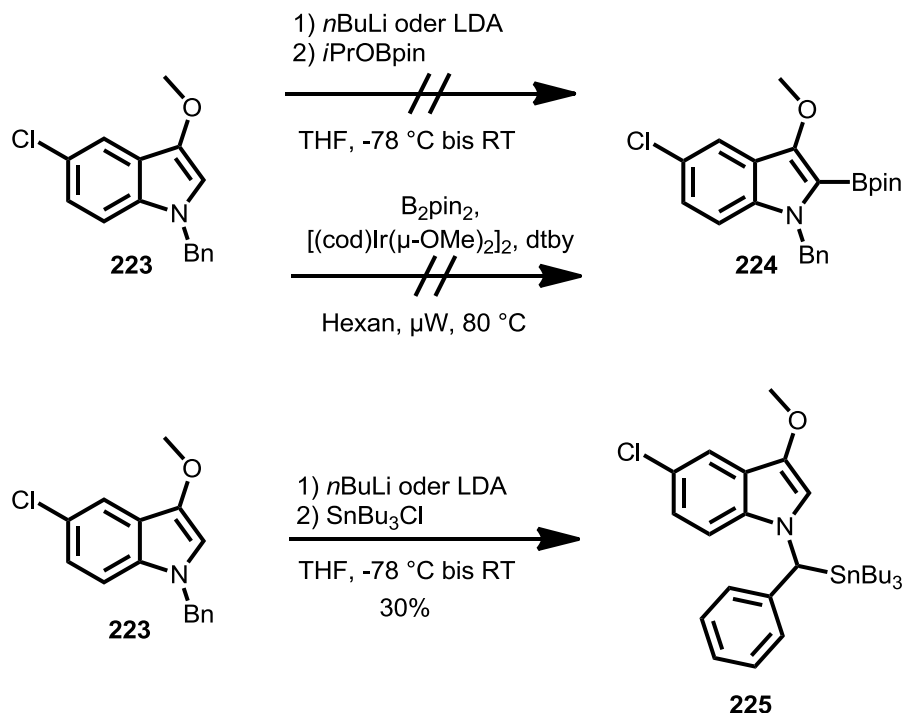
Schema 46: Acetateinführung nach Huang *et al.*^[53]

In der Literatur wurde dieses Protokoll jedoch in mehreren Fällen erfolgreich auf geschützte Indole unter Zugabe von Palladiumacetat angewendet.^{[54, 83] [55] [56]} Daher fiel die Wahl zunächst auf die in der Literatur erprobte Benzylschutzgruppe. Die Schützung des 5-Chlorindols (**106**) verlief in quantitativer Ausbeute. Die Acetylierung war in einer moderaten Ausbeute von 51% erfolgreich. Die anschließende Verseifung des Acetats **222** wurde zunächst mit Kaliumcarbonat in Methanol erprobt. Es stellte sich jedoch heraus, dass das entstehende Alkoholat sehr oxidationsempfindlich ist. Vermutlich gelangten durch das an Luft gelagerte Kaliumcarbonat zu viel Sauerstoff in die Reaktionslösung, so dass nach dem Abfangen des Alkoholats mit Dimethylsulfat Methoxyindol **223** nur in geringen Ausbeuten neben einer Vielzahl von Isatin-ähnlichen Oxidationsprodukten isoliert werden konnte. Wurde Natriummethanolat als Lösung zugetropft, die zuvor aus Natrium und Methanol hergestellt wurde, konnte das Alkoholat mit einem großen Überschuss Dimethylsulfat abgefangen und das gewünschte Produkt **223** in einer Ausbeute von 88% erhalten werden.



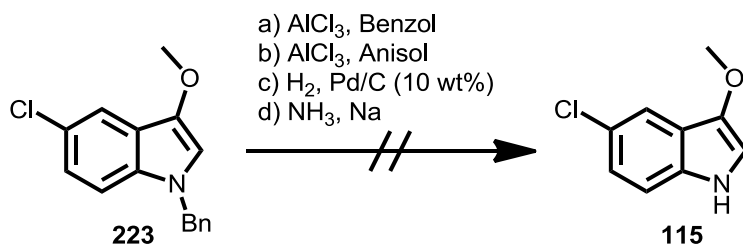
Schema 47: Synthese des Methoxy-Indolbausteins **223** mit Benzylschutzgruppe.

Um zum kreuzkupplungsfähigen Baustein **224** zu gelangen, sollte Methoxyindol **223** in 2-Position metalliert werden. Aufgrund der Toxizität organischer Zinnverbindungen und der Hydrolyseempfindlichkeit von Zinkorganen wurde eine SUZUKI-Kreuzkupplung favorisiert. Methoxyindol **223** sollte mit *n*-Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamin lithiiert und anschließend mit einem Borsäureester abgefangen werden, um den kreuzkupplungsfähigen Boronsäureester **224** zu erhalten. Aufgrund der Stabilität wurde ein Pinakolboronsäureester gewählt, der über *Isopropoxypinacolboran* eingeführt werden sollte.^[84] Über die Dünnschichtchromatographie konnte nach Zugabe des *Isopropoxypinacolborans* zwar der Umsatz zu einem neuen Produkt nachgewiesen werden, dieses konnte jedoch nicht isoliert werden. Eine säulenchromatographische Aufreinigung über Silicagel, desaktiviertes Silicagel und Aluminiumoxid ergab lediglich die Rückgewinnung des Methoxyindols **223**. Auch der direkte Umsatz unter SUZUKI-Bedingungen mit Bromindol **104** war nicht erfolgreich. Alternativ wurde das in der Arbeitsgruppe bereits erfolgreich eingesetzte Konzept der Iridium-vermittelten Borylierung erprobt.^[85] Dazu wurde Methoxyindol **223** mit Bispinacolatodiboran versetzt und in Anwesenheit eines Iridiumkatalysators in der Mikrowelle erhitzt. Es wurde jedoch kein Umsatz beobachtet.



Schema 48: Versuche zur Funktionalisierung in 2-Position.

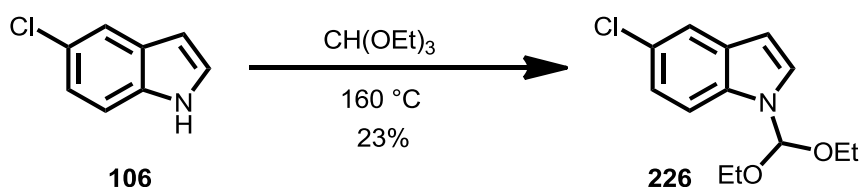
Wurde die lithiierte Spezies mit Tributylzinnchlorid abgefangen, konnte in geringer Ausbeute ein Produkt **225** isoliert werden, die NMR-Spektren zeigten jedoch, dass das Zinnorganyl in benzylicher Position eingeführt worden war und nicht wie geplant in 2-Position des Indols. Da die benzylichen Protonen offenbar azider sind als das Proton in 2-Position, erwies sich die Benzylschutzgruppe als ungeeignet und sollte für die Lithiierung durch eine andere Schutzgruppe wie Boc ersetzt werden. Die Benzylschutzgruppe ließ sich jedoch weder hydrogenolytisch mit Wasserstoff und Palladium, noch mit Aluminiumtrichlorid in aromatischen Lösungsmitteln abspalten. Unter BIRCH-Bedingungen wurde das Indol **223** zwar entschützt, es traten jedoch viele Nebenreaktionen auf, bei denen unter anderem der Chlor-Substituent entfernt wurde.



Schema 49: Versuche zur Entschützung des Methoxyindols **223**.

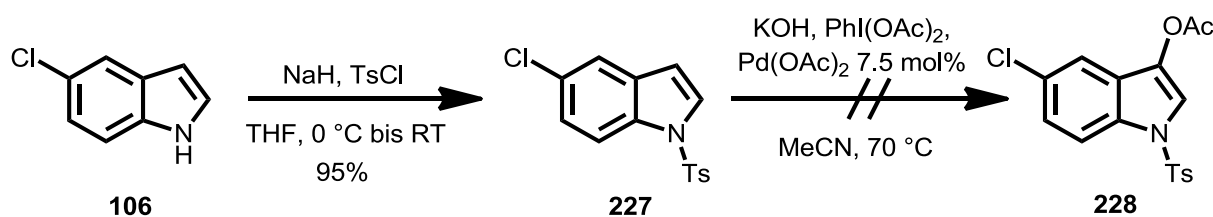
Da es nicht möglich war, die Benzylschutzgruppe zu entfernen, musste eine neue Schutzgruppe gefunden werden, die sowohl die Einführung des Acetats erlaubt als auch auf einer späteren Stufe abgespalten werden kann. In der Literatur werden für die Acetateinführung elektronenreiche Substituenten wie Benzyl-, Aryl-, Alkyl- oder Allyl-Reste am Indolstickstoff verwendet.^{[54] [55] [56]} Mangels abspaltbarer elektronenreicher Indolschutzgruppen wurden SEM und DEM als elektronenneutrale Schutzgruppen gewählt. Außerdem wurde die Acetateinführung auch am tosylgeschützten 5-Chlorindol **227** erprobt, um den elektronischen Einfluss der Schutzgruppe zu testen.

Die Einführung der DEM-Schutzgruppe verlief unter sehr harschen Bedingungen (160 °C) und langen Reaktionszeiten (9 Tage) in unbefriedigender Ausbeute von 23% und war daher ungeeignet.



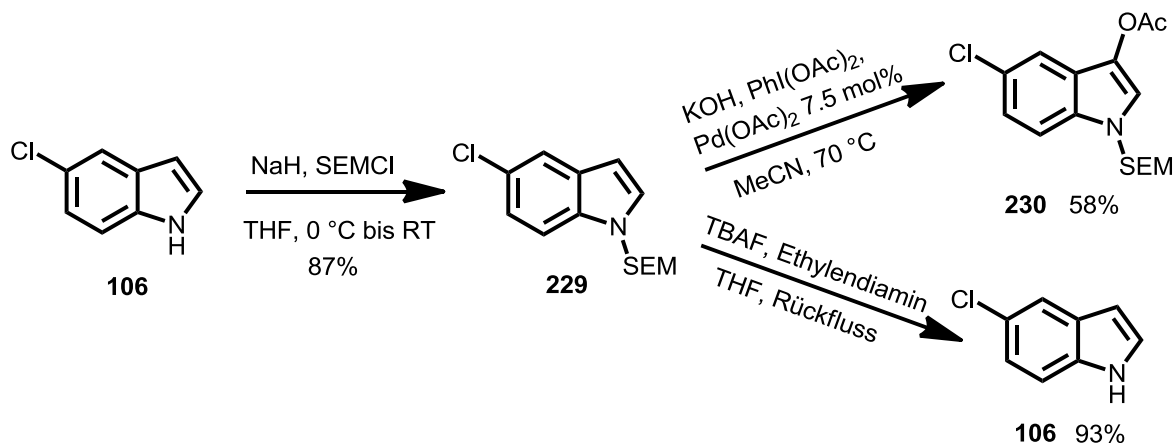
Schema 50: Einführung der DEM-Schutzgruppe.

Die Einführung der Tosylgruppe verlief mit 95% Ausbeute. Bei der folgenden Acetateinführung war jedoch kein Umsatz zu beobachten. Vermutlich ist die Nukleophilie des Indols aufgrund der elektronenziehenden Eigenschaften der Tosylschutzgruppe zu stark herabgesetzt.



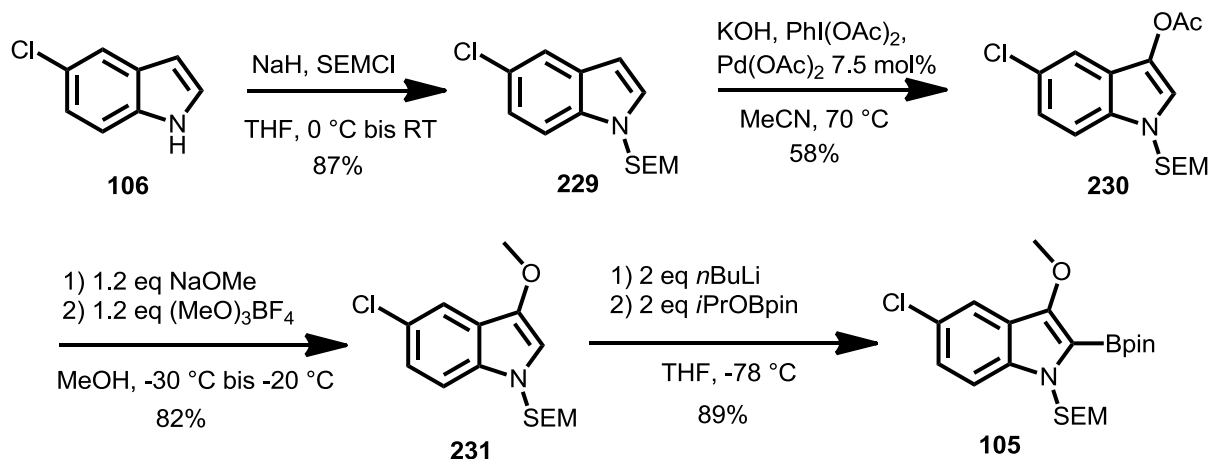
Schema 51: Einführung der Tosylschutzgruppe und anschließende Acetateinführung.

Die SEM-Schutzgruppe konnte mit 87% Ausbeute eingeführt werden und die folgende Acetateinführung verlief unter den gleichen Bedingungen wie bei der Benzylschutzgruppe mit moderaten 58% Ausbeute. Außerdem konnte das SEM-geschützte 5-Chlorindol **229** mit TBAF und Ethylendiamin als Formaldehydscavenger in 93% Ausbeute entschützt werden. Damit war eine geeignete Schutzgruppe für die Synthese des Methoxyindol-Bausteins **105** gefunden.



Schema 52: Einführung der SEM-Schutzgruppe, anschließende Acetateinführung und Abspaltung der Schutzgruppe.

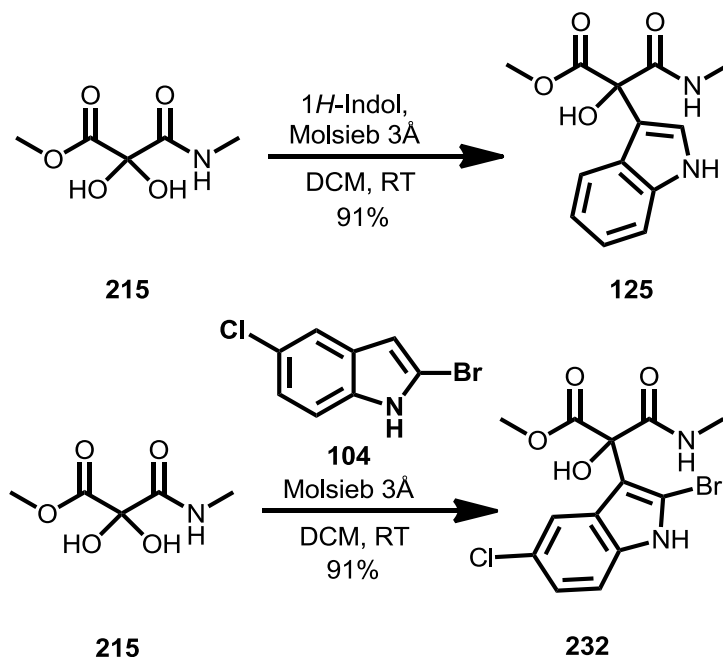
Die Transformation der Acetatgruppe in eine Methoxyfunktion wurde durch die Verwendung von MEERWEIN-Salz und eine exakte Temperaturkontrolle optimiert, um große Überschüsse des Methylierungsreagenzes und auftretende Nebenreaktionen zu vermeiden. Die Reaktion verlief in sehr guter Ausbeute von 82%. Die Funktionalisierung in 2-Position gelang Maik Assmann in seiner Bachelorarbeit^[86] unter meiner Anleitung. Die Lithiierung war bei Einsatz eines Äquivalents *n*-Butyllithium bei -78 °C zunächst unvollständig. Durch Abfangen der lithiierten Spezies mit Iod konnte die Vollständigkeit der Lithiierung getestet und die Reaktionsbedingungen optimiert werden. Durch Einsatz von zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium und einer Temperaturkontrolle bei -15 °C konnte der kreuzkupplungsfähige Boronsäureester **105** durch Abfangen des Lithiumorganyls mit Isopropoxypinacolboran in sehr guter Ausbeute von 89% dargestellt und isoliert werden.


 Schema 53: Finale Synthese des Boronsäureesters **105**.

5.1.4 Schlüsselschritte zum Cladoniamid G

Im Hinblick auf eine spätere enantioselektive Synthese war geplant, Bromindol **104** zunächst an Mesoxalesteramid **122** zu addieren und im zweiten Schritt eine SUZUKI-Kreuzkupplung durchzuführen. Dies hätte den Vorteil, dass der enantioselektive Schlüsselschritt für ein relativ kleines Nukleophil entwickelt werden müsste und das System auf dieser Stufe noch nicht zu komplex wäre.

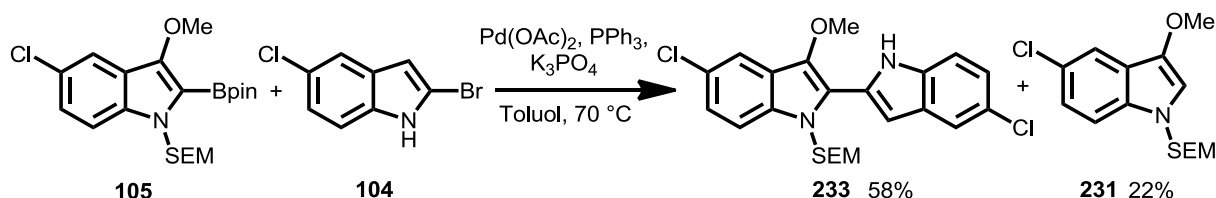
Aus der Literatur^[87] und aus Vorversuchen war bekannt, dass beim Umsatz von 1*H*-Indol mit Carbonylverbindungen eine doppelte Arylierung auftreten kann. Um dies zu vermeiden, wurde untersucht, ob das Hydrat des Mesoxalesteramids **215** als weniger reaktive und außerdem stabile, lagerbare Verbindung mit 1*H*-Indol zum gewünschten einfach arylierten Produkt reagiert. Dies war unter Zugabe von Molsieb in 91% Ausbeute möglich und ließ sich mit längeren Reaktionszeiten auf die Reaktion mit Bromindol **104** in gleicher Ausbeute übertragen.



Schema 54: Addition von 1H-Indol und Bromindol **104** an Hydrat **215**.

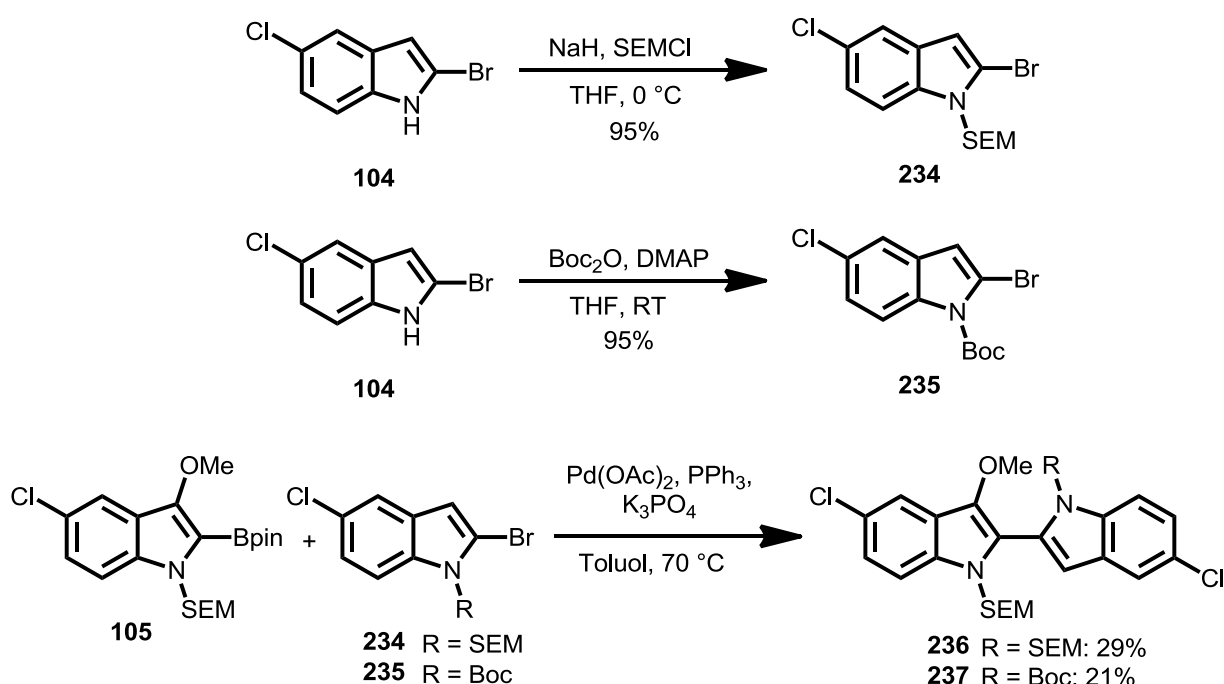
Nach der erfolgreichen Verknüpfung der ersten beiden Bausteine wurde zunächst die SUZUKI-Kreuzkupplung zur Verknüpfung der beiden Indolbausteine **104** und **105** untersucht. Die gefundenen Bedingungen sollten dann auf die Reaktion mit dem Additionsprodukt **232** übertragen werden. Die Entwicklung dieser Reaktion fand im Rahmen der Bachelorarbeit von Maik Assmann^[86] unter meiner Anleitung statt. Die Ergebnisse werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Die Reaktion wurde angelehnt an literaturbekannte Bedingungen^[7] mit einem Äquivalent $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ als Katalysator durchgeführt. Diese verlief in moderater Ausbeute mit 58%. Problematisch war jedoch die Bildung des deborylierten Edukts **231**, das präparativ nicht vom Produkt getrennt werden konnte.



Schema 55: Erster Versuch der SUZUKI-Kreuzkupplung.

Um das Problem der Deborylierung zu umgehen, wurde versucht, die geschützten Bromindole **234** und **235** in der Kreuzkupplung einzusetzen. Da SUZUKI-Reaktionen an elektronenreichen Systemen schwierig sind, wurde SEM als elektronenneutrale und Boc als elektronenziehende Schutzgruppe gewählt, um die Elektronendichte des Systems nicht noch weiter zu erhöhen. Die Kreuzkupplung mit diesen geschützten Verbindungen verlief mit 29% und 21% in deutlich schlechteren Ausbeuten als mit dem ungeschützten Bromindol **104**. Die Bildung des deborylierten Edukts konnte nicht vermieden werden, allerdings gelang die chromatographische Trennung vom Produkt.



Schema 56: Kreuzkupplungen mit den geschützten Bromindolen **234** und **235**. ^[86]

Da die Schützung des Bromindols **104** nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute beitrug und das Problem der Deborylierung weiterhin bestand, wurden die Reaktionsbedingungen variiert, um die Reaktion zu optimieren. Die Wahl anderer Lösungsmittel, Basen und Katalysatoren führte jedoch nicht zu einer Verbesserung des Ergebnisses.

Tabelle 1: Variation des Lösungsmittels.^[86]

Lösungsmittel	Produkt : Nebenprodukt	Ausbeute	Temperatur
Toluol	2.65 : 1.00	58%	55 °C
Dioxan	2.72 : 1.00	51%	70 °C
THF	7.88 : 1.00	7%	Rückfluss

 1 eq Boronsäureester **105**, 1 eq Bromindol **104**, 1 eq Pd(PPh₃)₄, 5 eq K₃PO₄.

Tabelle 2: Variation der Base.^[86]

Base	Produkt : Nebenprodukt	Ausbeute
K ₃ PO ₄ · 3 H ₂ O	2.65 : 1.00	58%
NaHCO ₃	1.00 : 1.35	11%
Ba(OH) ₂ · 8 H ₂ O	1.60 : 1.00	12%
Cs ₂ CO ₃ · 3.5 H ₂ O	1.00 : 1.47	23%

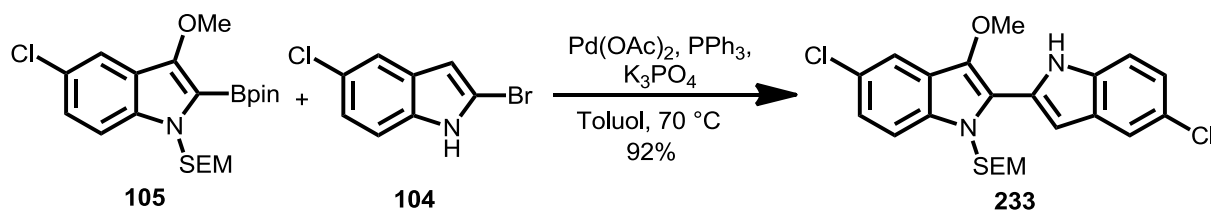
 1 eq Boronsäureester **105**, 1 eq Bromindol **104**, 1 eq Pd(PPh₃)₄, 5 eq Base, Toluol, 55 °C.

Tabelle 3: Variation des Katalysators.^[86]

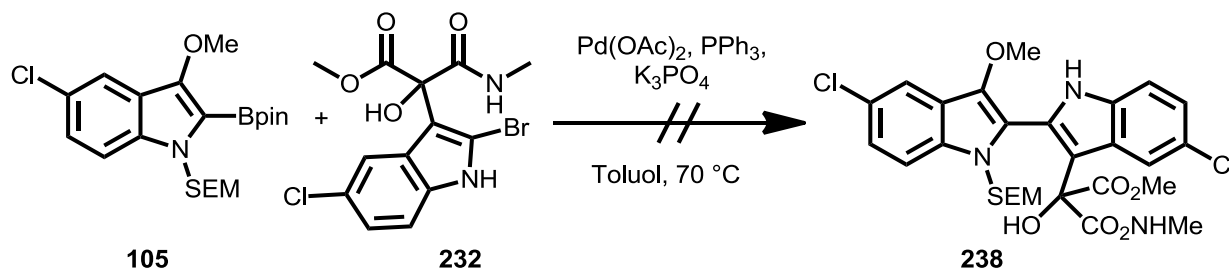
Katalysator	Produkt : Nebenprodukt	Ausbeute
Pd(PPh ₃) ₄	2.65 : 1.00	58%
Pd(PtBu ₃) ₂	-	-
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	1.00 : 3.87	13%
RuPhos Palladazyklus	1.70 : 1.00	10%

 1 eq Boronsäureester **105**, 1 eq Bromindol **104**, 1 eq Katalysator, 5 eq K₃PO₄, Toluol, 55 °C.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen der Bachelorarbeit wurde die Reaktion weiter optimiert. Durch die Führung der Reaktion bei höherer Temperatur und der Verwendung von 0.4 Äquivalenten Katalysator, der in zwei Portionen während des Reaktionsverlaufs zugegeben wurde, konnte eine Ausbeute von bis zu 92% erzielt werden und die Bildung des deborylierten Edukts zwar nicht immer verhindert, jedoch deutlich reduziert werden.

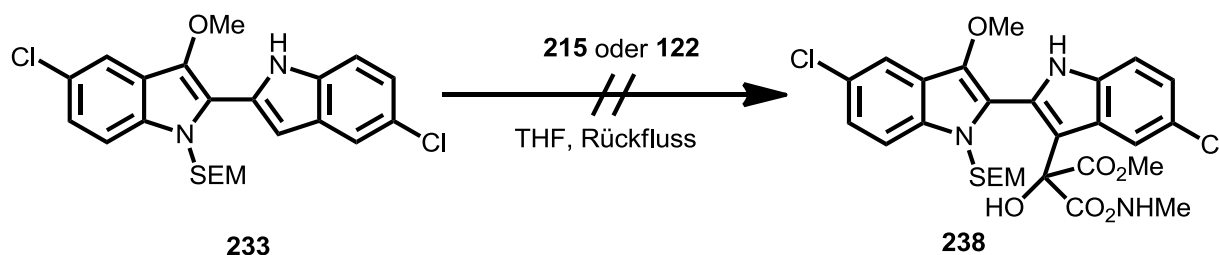

Schema 57: Optimierte Reaktionsbedingung für die SUZUKI-Kreuzkupplung.

Die optimierten Bedingungen für diese Kreuzkupplung wurden auf das Additionsprodukt **232** angewendet, um alle drei Bausteine miteinander zu verknüpfen. Die Kreuzkupplung gelang jedoch nicht und auch durch Variation der Parameter konnte kein Produkt isoliert werden. Vermutlich ist der sterische Anspruch, der durch die funktionellen Gruppen in 3-Position des Indols **232** entsteht, zu groß, so dass eine Kreuzkupplung dieses Additionsprodukts nicht möglich ist.



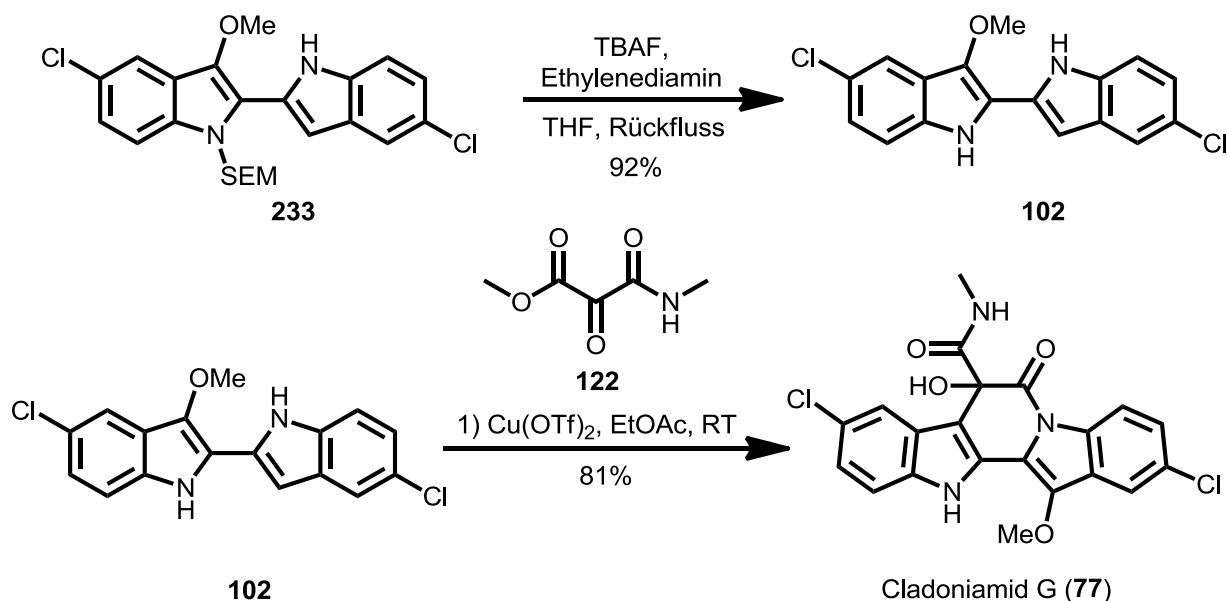
Schema 58: Übertragung der Reaktionsbedingungen auf die Kreuzkupplung mit Additionsprodukt **232**.

Die Alternative zu dieser Strategie war, die Reihenfolge der Schlüsselschritte zu verändern, die SUZUKI-Kreuzkupplung als ersten Schritt durchzuführen und das erhaltene Bisindol **233** an Hydrat **215** zu addieren. Diese Reaktion blieb jedoch sowohl bei Verwendung des Hydrats **215** als auch bei Verwendung des reaktiveren Mesoxalesteramids **122** ohne Erfolg. Auch bei Variation des Lösungsmittels und Erhöhung der Temperatur konnte nur Edukt zurückgewonnen werden.



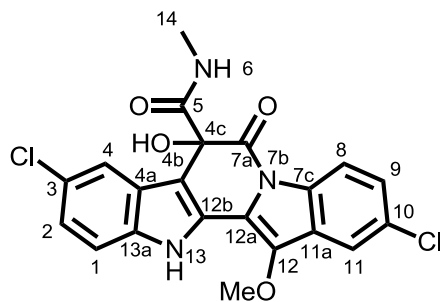
Schema 59: Versuch der Addition des geschützten Bisindols **233** an Hydrat **215** und Mesoxalesteramid **122**.

Um den sterischen Anspruch des Bisindols **233** zu reduzieren, wurde die SEM-Schutzgruppe unter den bereits erprobten Bedingungen entfernt und das entschützte Bisindol **102** wurde erneut mit Hydrat **215** und mit Mesoxalesteramid **122** umgesetzt.



Schema 60: Entschützung des Bisindols **233** und finale Umsetzung zum Naturstoff Cladoniamid G (**77**).

Während mit dem Hydrat **215** keine Reaktion zu beobachten war, konnte mit Mesoxalesteramid **122** das Additionsprodukt in 52% isoliert werden, das durch Refluxieren in Ethylacetat quantitativ das Lactam bildete. Die Addition und anschließende Lactambildung konnte durch Zugabe von Kupfer(II)triflat beschleunigt und bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 81% durchgeführt werden. Die analytischen Daten entsprechen den publizierten Daten für den Naturstoff Cladoniamid G (**77**). Die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Daten werden in Tabelle **4** und Tabelle **5** verglichen.



Cladoniamid G (**77**)

Abbildung 11: Cladoniamid G (**77**) mit Nummerierung der Atome nach Andersen *et al.* ^[18]

Tabelle 4: Vergleich der ¹H-NMR-Daten des synthetischen mit dem isolierten Naturstoff Cladoniamid G (**77**), (600 MHz, DMSO-*d*₆).

Position	synthetisiert (Koert <i>et al.</i>) δ /ppm	isoliert ^[18] (Andersen <i>et al.</i>) δ /ppm
1	7.54 (d, $J = 8.7$ Hz)	7.52 (d, $J = 8.6$ Hz)
2	7.20 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz)	7.19 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz)
4	7.70 (d, $J = 2.1$ Hz)	7.69 (d, $J = 2.1$ Hz)
6	8.70 (q, $J = 4.6$ Hz)	8.71 (q, $J = 4.7$ Hz)
8	8.39 (d, $J = 8.7$ Hz)	8.37 (d, $J = 8.7$ Hz)
9	7.47 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz)	7.47 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz)
11	7.92 (d, $J = 2.1$ Hz)	7.91 (d, $J = 2.1$ Hz)
13	11.65 (s)	11.66 (s)
14	2.66 (d, $J = 4.7$ Hz)	2.64 (d, $J = 4.7$ Hz)
OH	7.22 (s)	7.22 (s)
OMe	4.19 (s)	4.18 (s)

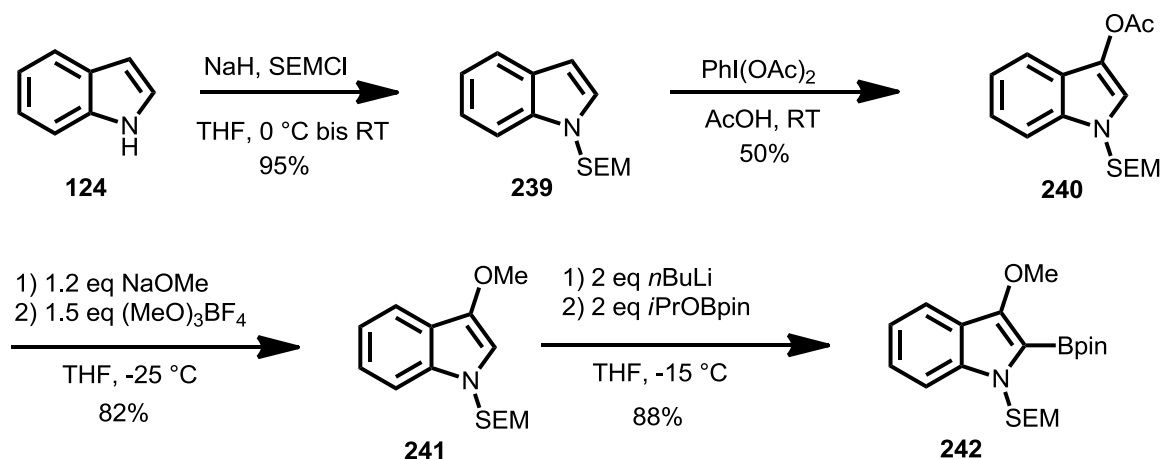
Tabelle 5: Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten des synthetischen mit dem isolierten Naturstoff Cladoniamid G (**77**), (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

Position	synthetisiert (Koert <i>et al.</i>) δ/ppm	isoliert ^[18] (Andersen <i>et al.</i>) δ/ppm
1	113.8	113.8
2	122.9	122.9
3	124.7	124.8
4	118.6	118.6
4a	125.2	125.2
4b	110.6	110.6
4c	76.1	76.2
5	169.7	169.8
7a	168.8	168.9
7c	131.7	131.8
8	117.1	117.2
9	126.3	126.4
10	129.0	129.1
11	118.4	118.5
11a	125.7	125.7
12	137.7	137.7
12a	117.5	117.5
12b	124.9	124.9
13a	136.9	136.9
14	25.8	25.8
OMe	61.6	61.6

5.2 Synthese von Cladoniamid F

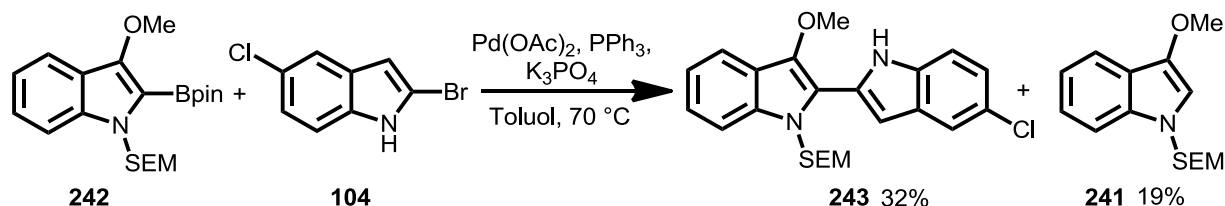
5.2.1 Synthese des 3-Methoxyindols

Um Cladoniamid F (**76**) darzustellen, sollte die für Cladoniamid G (**77**) ausgearbeitete Syntheseroute übertragen werden. Die beiden Naturstoffe unterscheiden sich lediglich in der Substitution der 5-Position des Methoxyindols **122**. Dieser Baustein **122** sollte variiert und die Synthese ausgehend von 1*H*-Indol durchgeführt werden. Die Schützung von 1*H*-Indol (**124**) mit SEMCl ließ sich problemlos übertragen, die palladiumkatalysierte Einführung des Acetats unter basischen Bedingungen lief jedoch nur in Ausbeuten unter 20% ab. Nach Bedingungen von Suna *et al.*^[56] sollte die Acetateinführung palladiumkatalysiert unter sauren Bedingungen möglich sein. Dazu wurde das SEM-geschützte Indol **239** in Essigsäure gelöst und mit 1.2 Äquivalenten Diacetoxyiodbenzol versetzt. Erstaunlicherweise gelang der Umsatz zu Acetat **240** auch ohne Zusatz von Palladiumacetat innerhalb von 10 min. Die Ausbeute betrug 50% und änderte sich auch durch Zugabe von Palladiumacetat nicht, da die Bildung der oxidierten Nebenprodukte auch unter diesen Reaktionsbedingungen nicht unterdrückt werden konnte. Die folgende Verseifung des Esters **240** und anschließende Methylierung des Alkoholats erforderte eine Anpassung des Lösungsmittels und der Temperatur, da in Methanol als Lösungsmittel Nebenreaktionen, vermutlich eine Übermethylierung des Produkts, abliefen. Mit THF als Lösungsmittel und exakter Temperaturkontrolle bei -25 °C gelang die Reaktion in 82% Ausbeute. Die Einführung des Boronsäureesters erforderte eine exakte Temperaturkontrolle bei -15 °C, da die Lithiierung bei -78 °C nicht vollständig ablief. Der Boronsäureester **242** konnte unter diesen Bedingungen in 88% Ausbeute isoliert werden.



Schema 61: Synthese des Boronsäureesters **242**.

Schon die Synthese des Methoxyindol-Bausteins **242** zeigt, dass der Chlorsubstituent in 5-Position sich deutlich auf die elektronischen Eigenschaften der Verbindung auswirkt und die nicht chlorierten Verbindungen **239-241** deutlich anders reagieren als zunächst angenommen. Diese Erkenntnis traf auch auf die folgende Kreuzkupplung zu, die trotz versuchter Optimierung eine Maximalausbeute von 32% lieferte. Das Produkt **243** war wie auch bei Cladoniamid G (**77**) nicht vom deborylierten Edukt **241** abtrennbar.



Schema 62: Versuchte SUZUKI-Kreuzkupplung zum Bisindol **243**.

Durch Variation des Lösungsmittels und des Katalysators wurde versucht, die Reaktion zu optimieren. Die Ausbeute wurde jedoch signifikant schlechter und auch die Deborylierung des Edukts **242** konnte nicht unterdrückt werden.

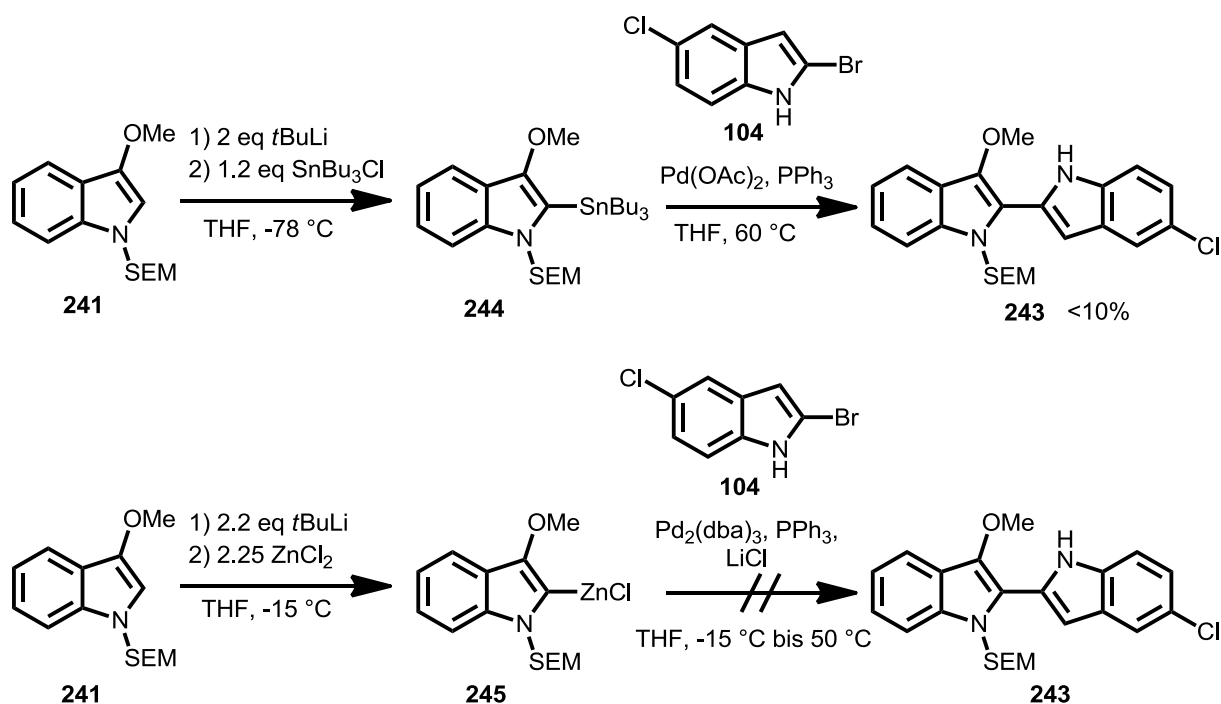
Tabelle 6: Versuche zur Optimierung der SUZUKI-Kreuzkupplung.

Lösungsmittel	Katalysator	Temperatur	Produkt : Nebenprodukt	Ausbeute
Toluol	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	70 °C	1.65 : 1	32%
Toluol	$\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$	70 °C	0 : 1	0%
Toluol	RuPhos Pd	70 °C	2.81 : 1	19%
Dioxan	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	70 °C	0 : 1	0%
THF	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Rückfluss	0 : 1	0%

1 eq Boronsäureester **242**, 1 eq Bromindol **104**, 1 eq Katalysator, 5 eq K_3PO_4 .

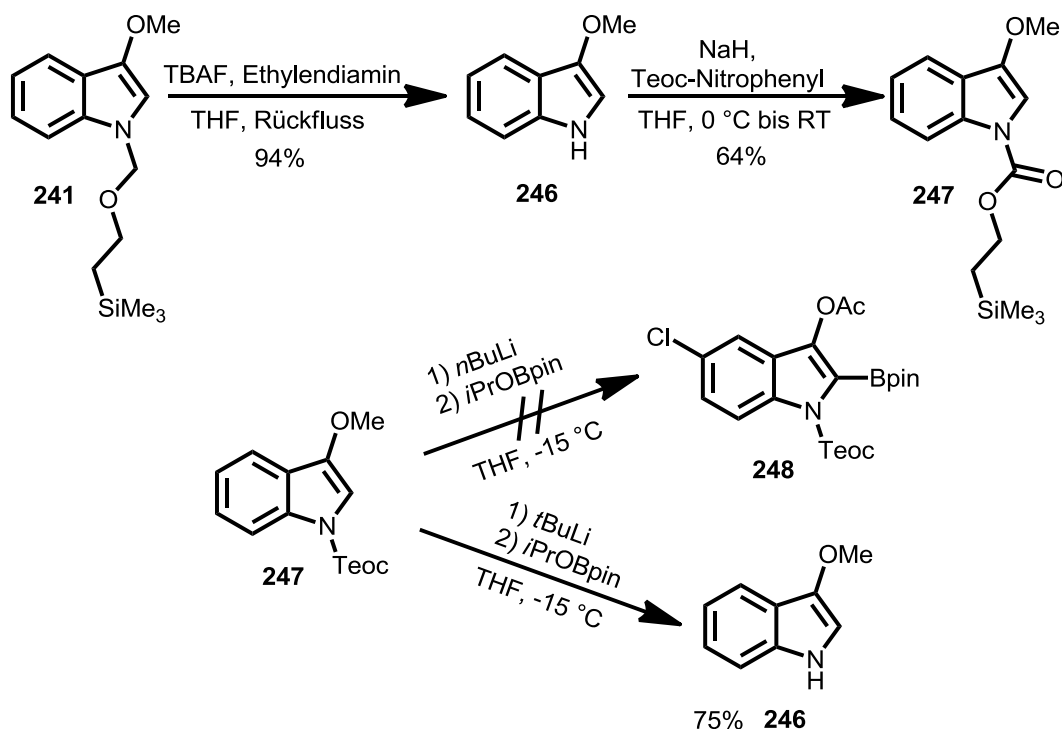
Da die SUZUKI-Kreuzkupplung nicht optimiert werden konnte, wurden weitere Metallorganyle dargestellt, um diese in einer STILLE-, bzw. NEGISHI-Kreuzkupplung einzusetzen. Die Bildung des Zinnorganyls konnte zwar dünnschichtchromatographisch verfolgt werden, das Produkt war jedoch säulenchromatographisch nicht isolierbar und wurde ohne Aufreinigung eingesetzt. Auch hier trat das Problem der Destannylierung auf und das Bisindol **243** konnte nicht sauber isoliert werden. Zusätzlich war das Produkt mit Zinnresten verunreinigt und die Ausbeute lag unter 10%. Das Zinkorganyl für die NEGISHI-

Kreuzkupplung wurde *in situ* gebildet und ebenfalls direkt in der Kreuzkupplung eingesetzt. Hierbei konnten jedoch nur die Edukte **241** und **104** reisoliert werden.



Schema 63: Alternative Kreuzkupplungsversuche zum Bisindol **243**.

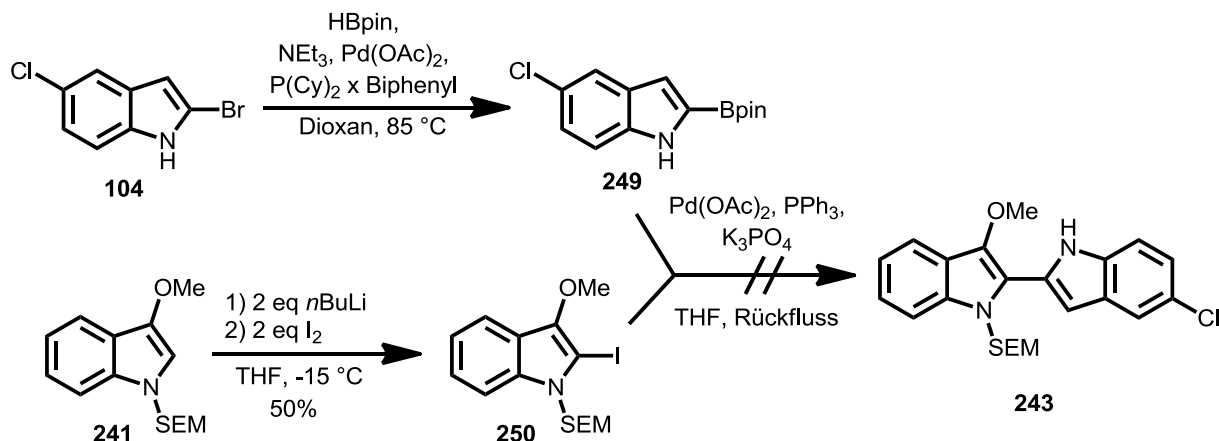
Da die Kreuzkupplung der Bausteine **242** und **104** nicht erfolgreich war, wurde ein neuer Ansatz verfolgt. Die elektronischen Verhältnisse des Methoxyindol-Bausteins **242** sollten denen angeglichen werden, die vorliegen, wenn der Baustein wie in der Cladoniamid G-Synthese in 5-Position einen Chlorsubstituenten trägt. Da dieser Elektronendichte aus dem System abzieht, sollte eine funktionelle Gruppe eingeführt werden, die einen ähnlichen Effekt auf das Molekül ausübt. Dazu bot sich an, die SEM-Schutzgruppe durch die Teoc-Schutzgruppe auszutauschen, da sie sich von der SEM-Gruppe nur durch eine Carbonylfunktion unterscheidet und so deutlich elektronenziehendere Eigenschaften aufweist, sterisch jedoch den gleichen Anspruch hat.



Schema 64: Abspaltung der SEM-Schutzgruppe, anschließende Teoc-Schützung und Versuche zur Funktionalisierung in 2-Position.

Das Teoc-geschützte Indol **247** ließ sich jedoch nicht in den Boronsäureester **248** überführen. *n*-BuLi war zu schwach für die Lithiierung in 2-Position und es konnte nur Edukt reisoliert werden. Mit *t*-BuLi wurde die Teoc-Schutzgruppe abgespalten.

Ein weiterer Ansatz war es, den Methoxyindol-Baustein **241** in 2-Position zu iodieren und das Bromindol **104** in einen Boronsäureester zu überführen. Da sich der Boronsäureester **249** nicht isolieren ließ, wurde er *in situ* generiert und dann unter SUZUKI-Kreuzkupplungsbedingungen eingesetzt. Es war jedoch auch bei Erhöhung der Temperatur kein Umsatz zu beobachten.

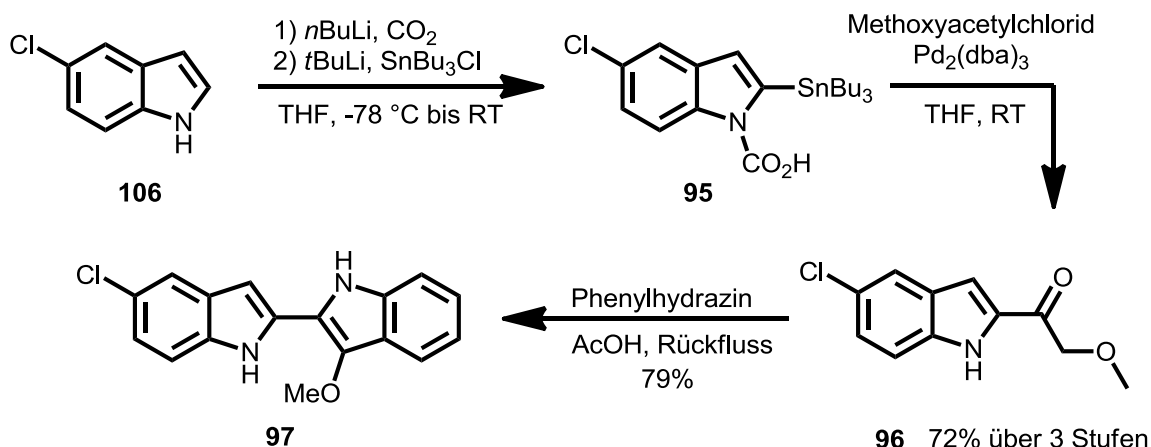


Schema 65: Darstellung des Iodindols **250**, Darstellung des Boronsäureesters **249** und versuchte SUZUKI-Kreuzkupplung.

Zusammenfassend war die Ausbeute der SUZUKI-Kreuzkupplung zum Bisindol **243** zur Synthese von Cladoniamid F (**76**) mit 32% nicht zufriedenstellend. Die Variation der Reaktionsparameter, der Wechsel auf ein anderes Metallorganyl, der Wechsel zu einer elektronenziehenderen Schutzgruppe sowie die umgekehrte Funktionalisierung der Bausteine führten nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute. Deswegen wurde ein alternativer literaturbekannter Weg^[22] zur Synthese des Bisindols **97** gewählt, um die Synthese von Cladoniamid F (**76**) voranzutreiben.

5.2.2 Alternative Synthese des Bisindols

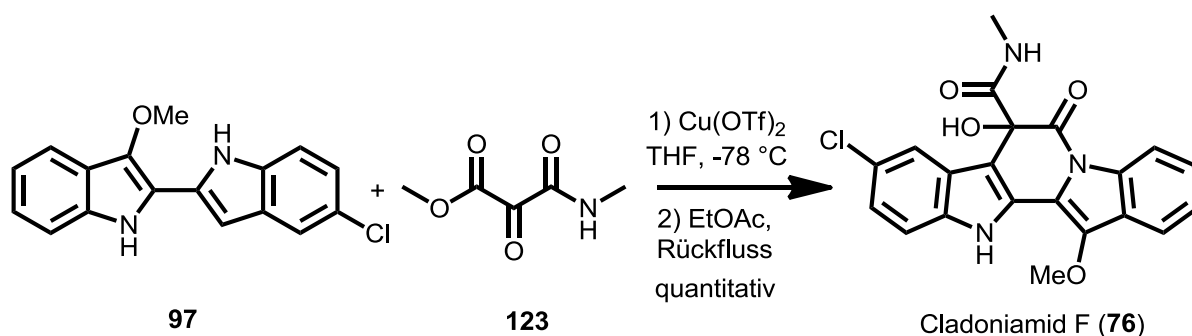
Watanabe *et al.* und Shibasaki *et al.* führten in ihrer Synthese des Naturstoffes Cladoniamid A (**71**) das Molekül auf den gleichen Bisindol-Baustein **97** zurück, der auch in der Marburger Synthese von Cladoniamid F (**76**) zur Anwendung kommen soll.^[22] Sie wählten einen Zugang über eine Indol-Funktionalisierung in 2-Position, eine anschließende STILLE-Kreuzkupplung und eine FISCHER-Indol-Synthese, um das zweite Indol aufzubauen. Diese dreistufige Synthese wurde übernommen, um Bisindol **97** darzustellen und in der Synthese von Cladoniamid F (**76**) einzusetzen.



Schema 66: Literaturbekannter Zugang^[22] zum Bisindol nach Watanabe *et al.* und Shibasaki *et al.*

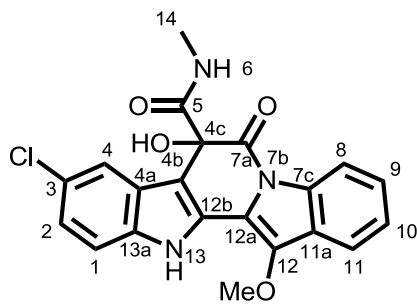
5.2.3 Arylierung des Tricarbonyls zum Cladoniamid F

Die Schlüsselschritte der Synthese von Cladoniamid G (77) konnten auf die Darstellung von Cladoniamid F (76) übertragen werden. Die Addition von Bisindol 97 an Mesoxalesteramid 122 erfolgte unter Zugabe von katalytischen Mengen Kupfer(II)triflat bei -78°C . Nach säulenchromatographischer Abtrennung des Kupfer-Katalysators und anschließendem Refluxieren des Additionsprodukts in Essigester konnte das Cladoniamid F (76) quantitativ erhalten werden.



Schema 67: Finale Umsetzung des Bisindols 97 zum Naturstoff Cladoniamid F (76).

Die analytischen Daten entsprechen den publizierten Daten für den Naturstoff Cladoniamid F (76). Die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Daten werden in Tabelle 7 und Tabelle 8 verglichen.



Cladoniamid F (**76**)

Abbildung 12: Cladoniamid F (**76**) mit Nummerierung der Atome nach Andersen *et al.* ^[18]

Tabelle 7: Vergleich der ¹H-NMR-Daten des synthetischen mit dem isolierten Naturstoff Cladoniamid F (**76**), (600 MHz, DMSO-*d*₆).

Position	synthetisiert (Koert <i>et al.</i>) δ /ppm	isoliert ^[18] (Andersen <i>et al.</i>) δ /ppm
1	7.53 (d, $J = 8.7$ Hz)	7.52 (d, $J = 8.8$ Hz)
2	7.19 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz)	7.17 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz)
4	7.69 (d, $J = 2.3$ Hz)	7.68 (d, $J = 1.9$ Hz)
6	8.68 (q, $J = 5.0$ Hz)	8.69 (q, $J = 4.9$ Hz)
8	8.43 (d, $J = 8.3$ Hz)	8.40 (d, $J = 7.8$ Hz)
9	7.45 (t, $J = 7.7$ Hz)	7.44 (t, $J = 7.8$ Hz)
10	7.38 (t, $J = 7.7$ Hz)	7.37 (t, $J = 7.8$ Hz)
11	7.84 (d, $J = 7.7$ Hz)	7.84 (d, $J = 7.8$ Hz)
13	11.59 (s)	11.60 (s)
14	2.68 (d, $J = 5.0$ Hz)	2.65 (d, $J = 4.9$ Hz)
OH	7.16 (s)	7.16 (s)
OMe	4.21 (s)	4.19 (s)

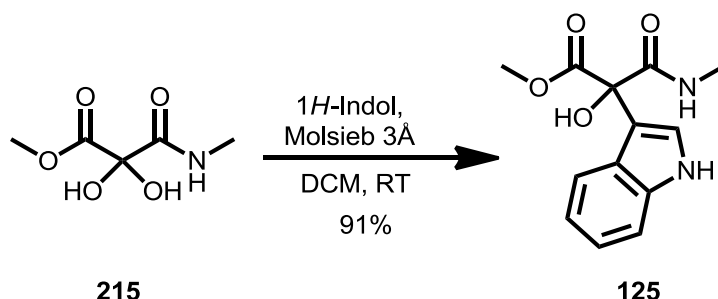
Tabelle 8: Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten des synthetischen mit dem isolierten Naturstoff Cladoniamid F (**76**), (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).

Position	synthetisiert (Koert <i>et al.</i>) δ/ppm	isoliert ^[18] (Andersen <i>et al.</i>) δ/ppm
1	113.6	113.7
2	122.5	122.6
3	124.6	124.6
4	118.4	118.5
4a	125.4	125.4
4b	110.0	110.0
4c	76.1	76.2
5	169.9	169.9
7a	168.7	168.8
7c	133.4	133.4
8	115.8	115.9
9	126.5	126.6
10	124.6	124.6
11	119.0	119.1
11a	124.1	124.2
12	138.8	138.8
12a	115.9	115.9
12b	125.5	125.5
13a	136.8	136.8
14	25.8	25.8
OMe	61.4	61.5

5.3 Asymmetrische Arylierung des Mesoxalesteramids

5.3.1 Addition von 1*H*-Indol an das Hydrat des Mesoxalesteramids **215**

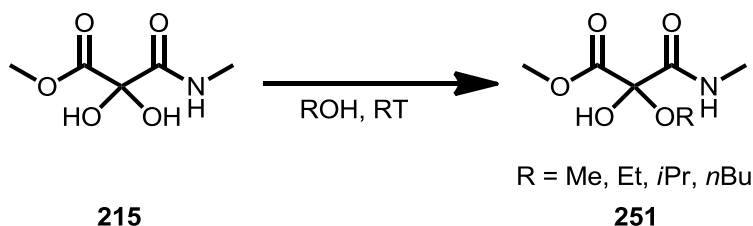
Wie schon in Kap. 5.1.4 beschrieben, wurde die Arylierung zu Beginn am Hydrat des Mesoxalesteramids **215** untersucht, da die Verbindung stabil und lagerbar war. Die Addition von 1*H*-Indol an das Hydrat **215** war unter Zugabe von Molsieb in sehr guten Ausbeuten möglich.



Schema 68: Addition von 1*H*-Indol an das Hydrat **215**.

Im Rahmen der Bachelorarbeit von Andreas Bäcker^[88] wurde diese Reaktion unter meiner Anleitung im Hinblick auf mögliche enantioselektive Syntheseführung untersucht. Die Ergebnisse seien im Folgenden kurz zusammengefasst.

Die Reaktion wurde zunächst in Dichlormethan geführt, was jedoch aufgrund der geringen Löslichkeit des Hydrats zu Inhomogenität führte. Um für eine mögliche Katalyse ein möglichst homogenes Reaktionsgemisch zu erreichen, wurde die Löslichkeit des Hydrats in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Dabei erwiesen sich Tetrahydrofuran und Acetonitril als geeignet, die Löslichkeit war jedoch insgesamt gering. Wurden Alkohole als Reaktionsmedium gewählt, war Halbacetalbildung zu beobachten. Potentiell nukleophile Lösungsmittel erwiesen sich daher als nicht geeignet.



Schema 69: Bildung von Halbacetalen durch Reaktion des Hydrats **215** mit Alkoholen.

Zur enantioselektiven Katalyse wurden zunächst chirale Thioharnstoffe in Betracht gezogen, die über Wasserstoffbrücken an die Carbonylfunktionen koordinieren und so zu einer Vorzugskonformation führen. Der Zusatz von Thioharnstoffen zum Reaktionsgemisch führte jedoch zu einer deutlichen Reduktion der Ausbeute und einer Inhibierung der Reaktion. Diese kommt vermutlich durch die Koordination der Hydroxygruppen des Hydrats an den Thioharnstoff zustande, die eine Stabilisierung des Hydrats verursacht und die Position für den nukleophilen Angriff sterisch abschirmt. Ähnliches war auch bei Zusatz von *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid als Wasserstoffbrückenakzeptor zu beobachten.

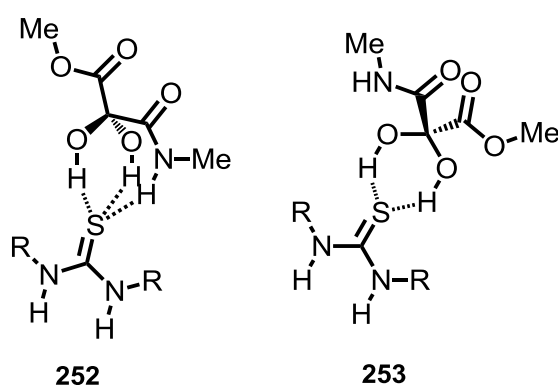
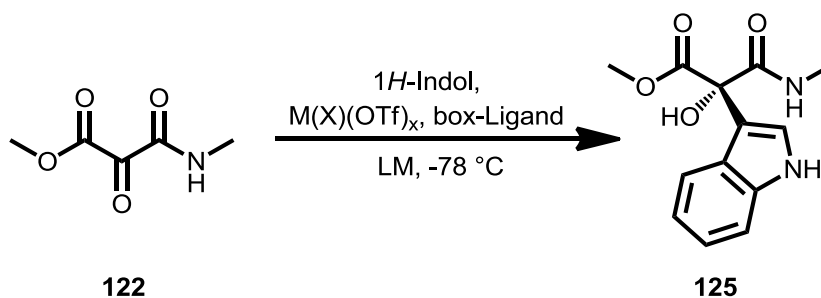


Abbildung 13: Mögliche Stabilisierung des Hydrats durch Thioharnstoffe als Wasserstoffbrücken-Akzeptoren.^[88]

Bei Zugabe katalytischer Mengen LEWIS-Säure war eine Beschleunigung der Reaktion zu beobachten. Die Verwendung chiraler Kupfer(II)-box-Ligand-Systeme führte ebenfalls zu einer Beschleunigung der Reaktion. Der Enantiomeren-Überschuss lag jedoch maximal bei 5%. Andreas Bäcker gelang es im Rahmen seiner Arbeit, eine HPLC-Methode zu entwickeln, um die Enantiomere der Verbindung **125** chromatographisch zu trennen und ihr Verhältnis zu bestimmen. Es wurde eine HPLC-Anlage aus der *1200 series* der Firma *Agilent Technologies* verwendet. Die verwendete Säule war eine *Chiralpak IC* (*Diacel Chemical Industries*) (4.6 mm x 250 mm) mit 5 μ m Partikelgröße. Als geeigneter Eluent wurde *n*-hexane/ THF/ DEA (60:40:0.1) gewählt. Bei 40 °C und einer Strömungsgeschwindigkeit von 0.5 mL/min ergab sich für Enantiomer A eine Retentionszeit von $t_r[\text{A}] = 15.1$ min, für Enantiomer B eine Retentionszeit von $t_r[\text{B}] = 16.9$ min. (Chromatogramm s. Abbildung 15). Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde die Entwicklung einer enantioselektiven Methode für die Addition von 1*H*-Indol an Mesoxalesteramid **122** vorangetrieben.

5.3.2 Addition von 1*H*-Indol an Mesoxalesteramid **122**

Die racemische Synthese der Naturstoffe Cladoniamid G (**77**) und Cladoniamid F (**76**) zeigte, dass der Schlüsselschritt, in dem potentiell das Stereozentrum aufgebaut werden könnte, zwischen dem Mesoxalesteramid **122** und dem Bisindol **102**, bzw. **97** erfolgen musste und nicht wie zunächst geplant zwischen Hydrat **215** und Bromindol **104**. Als Testsystem wurde die Addition von 1*H*-Indol an Mesoxalesteramid **122** gewählt. Diese wurde in Zusammenarbeit mit Henrik Löw und im Rahmen der Bachelorarbeit von Frank Kilgenstein^[89] unter meiner Anleitung im Hinblick auf eine enantioselektive Reaktionsführung untersucht. Da bereits die Addition von 1*H*-Indol an Hydrat **215** unter LEWIS-Säure-Katalyse vielversprechende Ergebnisse geliefert hatte, wurde ein Metall-box-Ligand-System als Ausgangspunkt gewählt. Mesoxalesteramid **122** wurde vor jedem Ansatz frisch destilliert und dann bei -78 °C unter Zusatz von Katalysator mit 1*H*-Indol versetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt und der Enantiomeren-Überschuss über chirale HPLC bestimmt. Durch Variation der Reaktionsparameter sollte die Reaktion optimiert werden.



Schema 70: Testsystem zur Entwicklung einer enantioselektiven Methode zur Addition von Indolen an Mesoxalesteramide.

Zunächst wurde Kupfer(II)-triflat als LEWIS-Säure in einer katalytischen Menge von 10 mol% und ein nicht koordinierendes Lösungsmittel gewählt, um keine Konkurrenz zur Koordination des Katalysators an das Substrat zu schaffen. Der chirale Ligand der LEWIS-Säure wurde variiert.

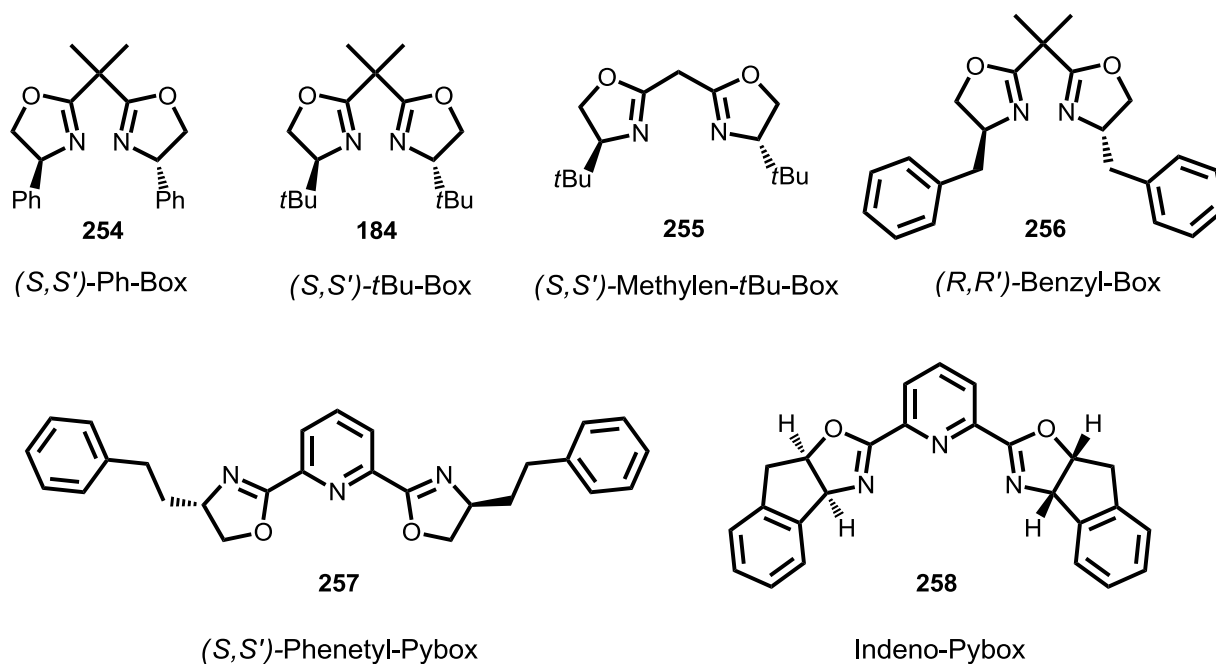


Abbildung 14: Verwendete box- und pybox-Liganden.

 Tabelle 9: Variation der box-Liganden.^[89]

	Box-Ligand	Äq. LA [*]	Lösungsmittel	Ausbeute %	<i>ee</i> %
1	(S,S') -Ph-Box 254	0.09	CH ₂ Cl ₂	77-98	5-9
2	(S,S') - <i>t</i> Bu-Box 184	0.10	CH ₂ Cl ₂	94-97	23-26
3	(S,S') -Methylen- <i>t</i> Bu-Box 255	0.08	CH ₂ Cl ₂	85	10
4	(R,R') -Benzyl-Box 256	0.10	CH ₂ Cl ₂	71	22
5	(S,S') -Phenethyl-Pybox 257	0.12	CH ₂ Cl ₂	98	20
6	Indeno-Pybox 258	0.11	CH ₂ Cl ₂	56	1

Die Reaktionen mit den verschiedenen box-Liganden verliefen alle mit guten bis exzellenten Ausbeuten, die Enantiomerenüberschüsse schwankten jedoch stark. Es zeigte sich, dass der *tert*-Butyl-box-Ligand **184** mit 26% *ee* die höchsten Enantiomerenüberschüsse und die besten Ausbeuten erzielte. Die anderen Reaktionsparameter wurden daraufhin für dieses Katalysatorsystem optimiert. Mögliche Alternativen wären der Benzyl-box-Ligand **256** oder Phenethyl-pybox-Ligand **257**.

Das Substrat weist drei Carbonylgruppen auf, an denen die LEWIS-Säure potentiell koordinieren kann. Dabei ist es auch denkbar, dass der Katalysator zwischen zwei

Carbonylfunktionen koordiniert oder sogar mehrere Metallzentren gleichzeitig an ein Substratmolekül koordinieren. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Katalysatorbeladung einen Einfluss auf den Enantiomerenüberschuss haben kann. Die Menge des Katalysators wurde variiert und von 10 mol% auf ein, bzw. zwei Äquivalente erhöht. Dabei zeigte sich, dass bei Zugabe von zwei Äquivalenten Katalysator der Enantiomerenüberschuss dramatisch abnahm. Dies ist vermutlich auf die Besetzung mehrerer Koordinationsstellen am Substrat zurückzuführen, die die Differenzierung der Halbräume verhindern. Durch Zugabe eines Äquivalents Katalysator wurde der Enantiomerenüberschuss deutlich erhöht und bewegte sich in einen methodisch sinnvollen Bereich von 92%. Die Ergebnisse beweisen, dass durch Einsatz der chiralen LEWIS-Säure eine sehr gute Halbraumdifferenzierung möglich ist.

Tabelle 10: Variation der Katalysatorbeladung.^[89]

	Box-Ligand	eq LA [*]	Lösungsmittel	Ausbeute %	ee %
1	(<i>S,S'</i>)-Ph-Box 254	0.09	CH ₂ Cl ₂	77-98	5-9
2	(<i>S,S'</i>)-Ph-Box 254	0.99	CH ₂ Cl ₂	75	12
3	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.10	CH ₂ Cl ₂	94-97	23-26
4	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.91	CH ₂ Cl ₂	67-88	50-92
5	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	2.01	CH ₂ Cl ₂	85	5

Es sollten im Folgenden Bedingungen gefunden werden, unter denen auch bei Einsatz katalytischer Mengen chiraler LEWIS-Säure ähnlich hohe Enantiomerenüberschüsse erzielt werden können. Dazu wurde das Kupfer(II)-*t*Bu-box-System mit einer Katalysatorbeladung von 10 mol% in verschiedenen Lösungsmitteln getestet.

Tabelle 11: Variation des Lösungsmittels.^[89]

	Box-Ligand	eq LA [*]	Lösungsmittel	Ausbeute	ee
1	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.10	Toluol	80-96	17-36
2	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.10	CH ₂ Cl ₂	94-97	23-26
3	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.14	THF	91-93	64-80
4	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.11	Dioxan	91	53
5	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.10	Diethylether	33	39
6	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.14	Acetonitril	80	41

Es zeigte sich, dass wider Erwarten in THF exzellente Ausbeuten und sehr gute Enantiomerenüberschüsse erzielt werden konnten. Überraschend war, dass koordinierende Lösungsmittel deutlich bessere Enantiomerenüberschüsse lieferten als nicht koordinierende. Sowohl die Koordination des Lösungsmittels an das Substrat als auch der mögliche Ligandenaustausch eines Triflats gegen ein Lösungsmittelmolekül am Metallzentrum könnte einen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion haben.

Bei der Variation der LEWIS-Säure zeigte sich, dass Kupfer(II)-triflat anderen Metallzentren gegenüber deutlich überlegen war. Daher wurde an Kupfer(II)-triflat als LEWIS-Säure festgehalten.

Tabelle 12: Variation der LEWIS-Säure mit *t*Bu-box-Ligand **184**.^[89]

	LEWIS-Säure	eq LA [*]	Lösungsmittel	Ausbeute %	ee %
1	Cu(OTf) ₂	0.10	CH ₂ Cl ₂	97	26
2	Cu(OTf) ₂	0.14	THF	93	80
3	Sc(OTf) ₃	0.11	CH ₂ Cl ₂	98	13
4	Sc(OTf) ₃	0.08	THF	96	6
5	Sn(OTf) ₂	0.11	THF	92	4

Da sich ein Kupfer(II)-box-System als Katalysator in THF als Lösungsmittel als besonders geeignet herausgestellt hatte, sollten noch einmal verschiedene box-Liganden unter diesen Bedingungen getestet werden. Hierbei lieferte erneut *t*Bu-box-Ligand **184** die besten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse. Die Variation der Katalysatormenge ergab, dass in THF die Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse bei Verwendung von 10 mol% Katalysator und einem Äquivalent Katalysator in etwa gleich blieben.

Tabelle 13: Variation der box-Liganden und der Katalysatorbeladung in THF.^[89]

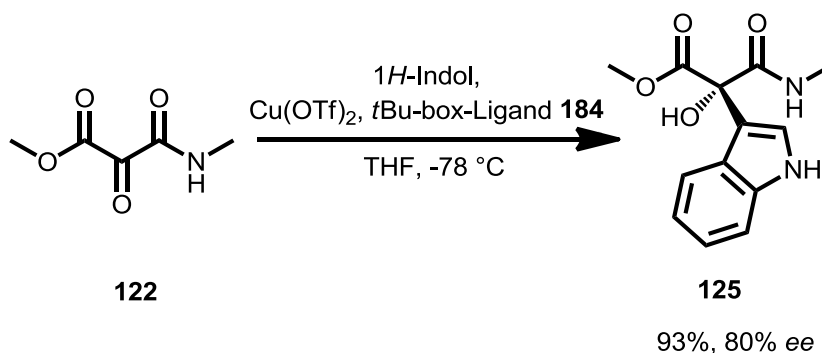
	Box-Ligand	eq LA [*]	Lösungsmittel	Ausbeute %	ee %
1	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	1.00	THF	62	72
2	(<i>S,S'</i>)-Methylen- <i>t</i> Bu-Box 255	0.82	THF	52	31
3	Indeno-Pybox 258	0.87	THF	74	10
4	(<i>S,S'</i>)-Phenetyl-Pybox 257	1.03	THF	66	9
5	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.14	THF	93	80
6	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.21	THF	87	79

Die Erfahrungen aus der racemischen Synthese der Naturstoffe zeigten, dass eventuell eine höhere Temperatur notwendig ist, um Bisindol **102** an Mesoxalesteramid **122** zu addieren. Daher wurde die Reaktion unter den bisher optimierten Bedingungen bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. Auch bei erhöhter Temperatur wurden sehr gute Ausbeuten und gute Enantiomerenüberschüsse erzielt.

Tabelle 14: Variation der Temperatur und der Katalysatorbeladung in THF mit *t*Bu-box-Ligand **184**.^[89]

	Temperatur	eq LA [*]	Lösungsmittel	Ausbeute %	ee %
1	0 °C	0.13	THF	91	80
2	0 °C	0.97	THF	86	95
3	Raumtemperatur	0.10	THF	68	79
4	Raumtemperatur	0.92	THF	59	95
5	THF Rückfluss	0.10	THF	77	76

Die optimierten Bedingungen für die enantioselektive Addition von 1*H*-Indol an Mesoxalesteramid **122** lieferten unter Einsatz von 10 mol% des Katalysators 93% Ausbeute und 80% *ee* (Chromatogramm s. Abbildung 15). Bei Einsatz eines Äquivalents Katalysator konnte bei 0 °C eine Ausbeute von 86% und 95% *ee* erreicht werden.



Schema 71: Optimierte Bedingungen für die Addition von 1*H*-Indol an Mesoxalesteramid **122**.

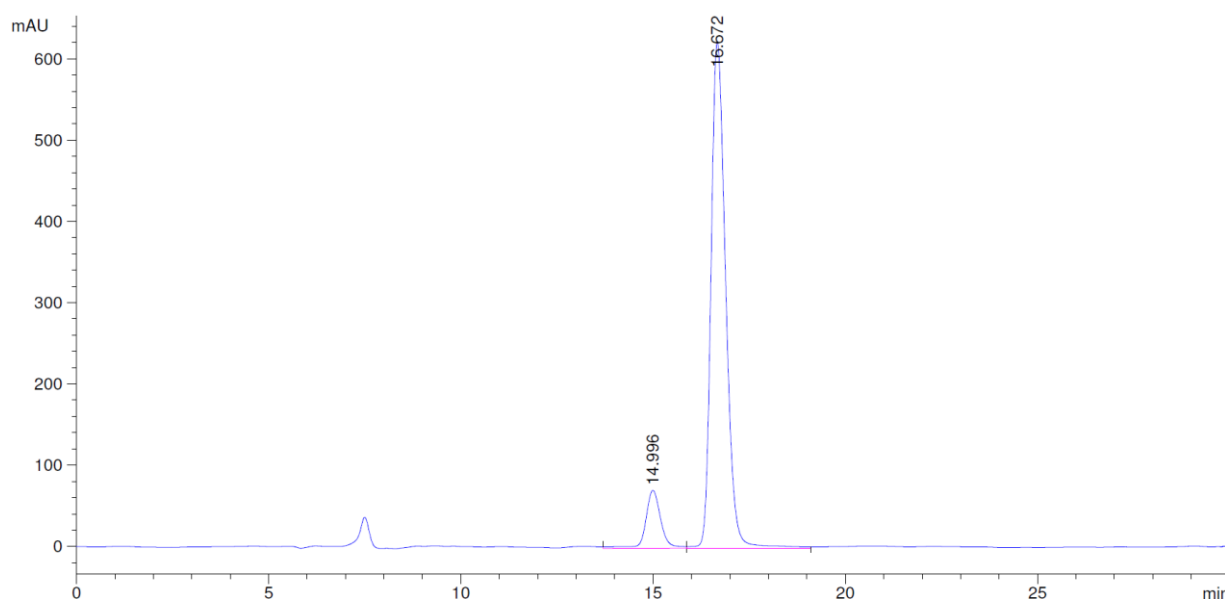
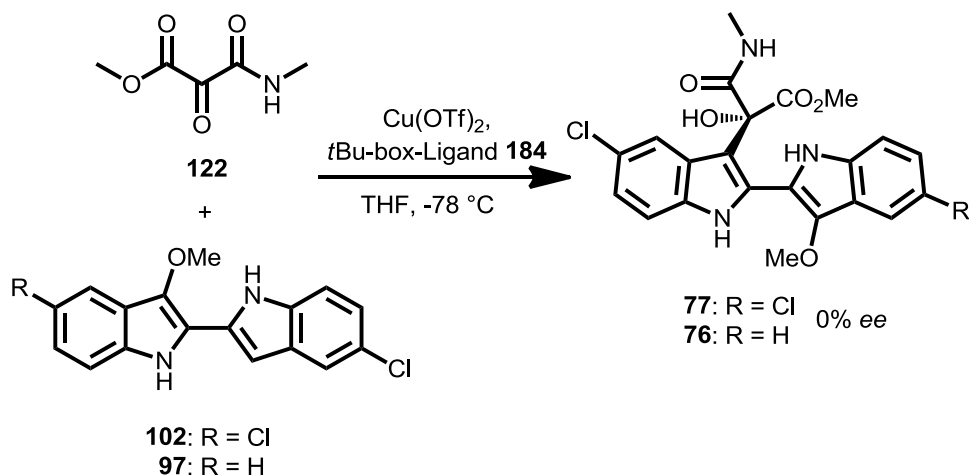


Abbildung 15: HPLC-Chromatogramm der Verbindung **125**, 80% *ee*.

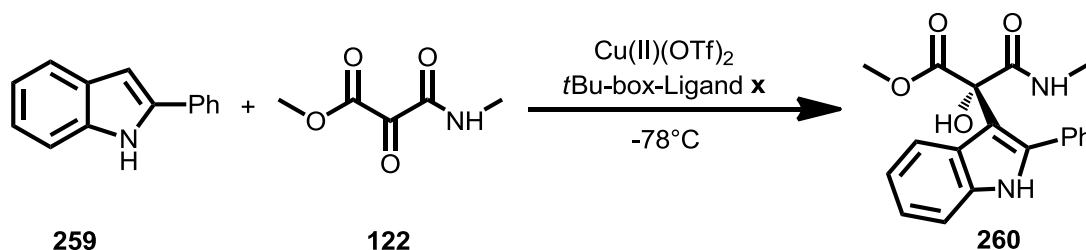
5.3.3 Addition von 2-Phenylindol und Bisindolen **97** und **102** an Mesoxalesteramid **122**

Nachdem eine Methode zur enantioselektiven Arylierung von Mesoxalesteramid **122** mit 1*H*-Indol entwickelt worden war, die mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten zum Additionsprodukt **125** führte, sollte diese Methode auf die Naturstoffsynthesen von Cladoniamid G (**77**) und Cladoniamid F (**76**) übertragen werden. Dazu wurden die Bisindole **97** und **102** unter den optimierten Bedingungen mit Mesoxalesteramid **122** umgesetzt. Es zeigte sich jedoch, dass die Produkte nicht enantioselektiv erhalten werden konnten.



Schema 72: Versuche zur Addition von Bisindolen an Mesoxalesteramid **122**.

Da das Substrat und damit die Koordinationsverhältnisse und die Halbraumdifferenzierung genau wie am Testsystem vorliegen sollten, liegt die Problematik vermutlich in der Größe des Nukleophils. Daher wurde 2-Phenyl-1*H*-Indol als Testsystem gewählt, um die gefundenen Bedingungen an einem in 2-Position sterisch anspruchsvolleren Nukleophil zu testen. Auch hier zeigte sich, dass die Enantiomerenüberschüsse mit maximal 17% bei Einsatz eines Äquivalents Katalysator deutlich niedriger lagen als bei der Addition von 1*H*-Indol.



Schema 73: Addition von 2-Phenyl-1*H*-Indol an Mesoxalesteramid **122**.

Tabelle 15: Enantioselektive Addition von 2-Phenyl-1*H*-Indol an Mesoxalesteramid **122**.^[89]

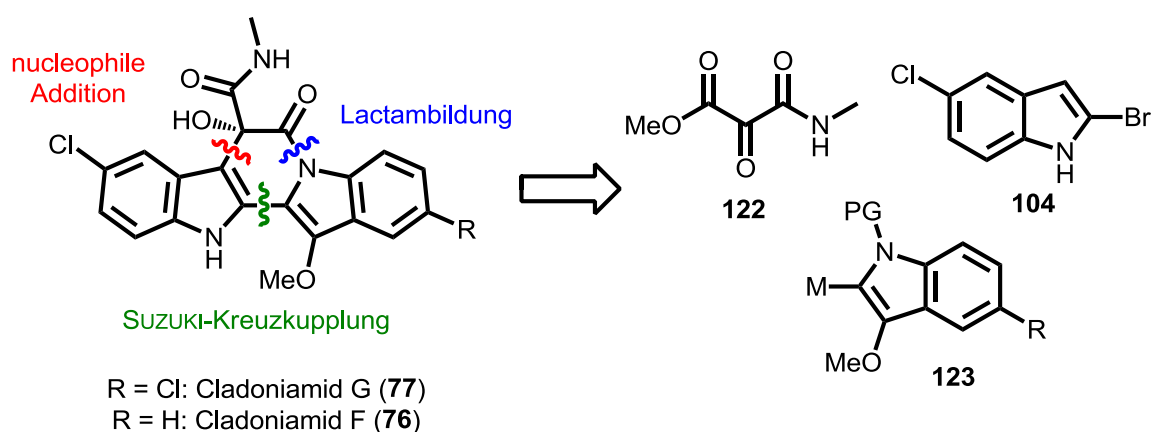
	Box-Ligand	eq LA [*]	Lösungsmittel	Ausbeute %	ee %
1	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.11	CH ₂ Cl ₂	80-82	2-17
2	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.20	CH ₂ Cl ₂	83	0
3	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	1.00	CH ₂ Cl ₂	61	2-12
4	(<i>S,S'</i>)- <i>t</i> Bu-Box 184	0.10	THF	57	5

Durch Variation der Parameter versuchte Miriam Leonowicz unter meiner Anleitung im Rahmen ihrer Bachelorarbeit diese Reaktion zu optimieren.^[90] Weder die Variation der box-Liganden noch die Anwendung von Cuprein als Organokatalysator oder einer chiralen Phosphorsäure konnten die Enantioselektivität der Reaktion verbessern. Auch die Verwendung chiraler Diimin- und Diamin-Liganden führte zu keiner Erhöhung des Enantiomerenüberschusses.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die in Kap. 5.3.2 beschriebene Methode nicht auf Indole mit sterisch anspruchsvollen Resten in 2-Position übertragen lässt und somit auch keine Anwendung zum Aufbau des Stereozentrums in den Naturstoffsynthesen von Cladoniamid G (**77**) und Cladoniamid F (**76**) finden kann. Ähnliche Beobachtungen sind auch in der Literatur zu finden.^[74]

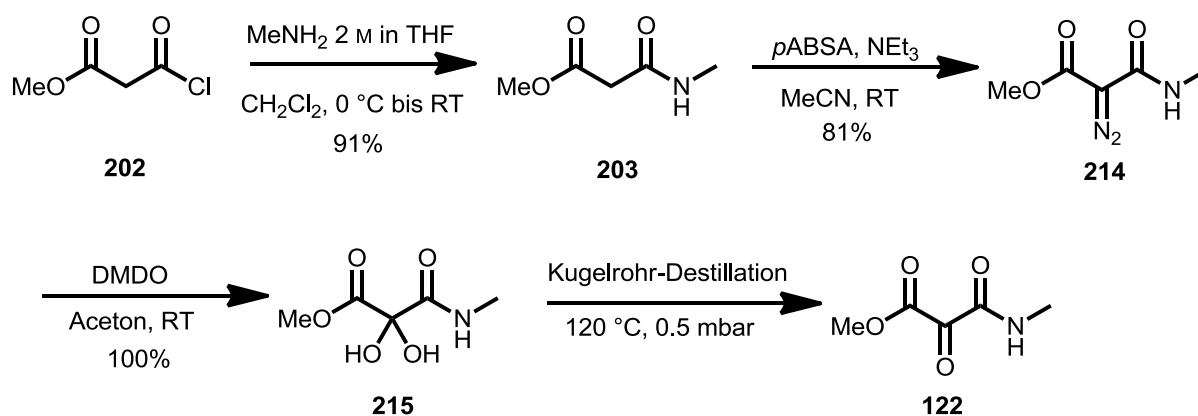
6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnten racemische Totalsynthesen für die Naturstoffe Cladoniamid G (**77**) und Cladoniamid F (**76**) entwickelt werden. Die Naturstoffe wurden retrosynthetisch in drei Bausteine zerlegt. Schlüsselschritte der Synthese waren die Verknüpfungen dieser Bausteine über eine nukleophile Addition, eine SUZUKI-Kreuzkupplung und eine intramolekulare Lactambildung.



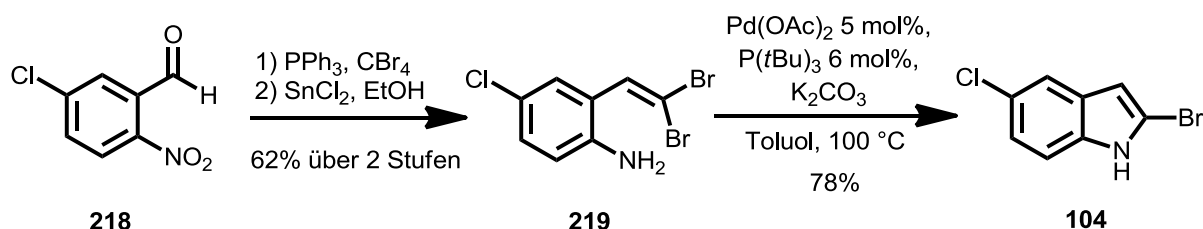
Schema 74: Retrosynthese von Cladoniamid G (**77**) und Cladoniamid F (**76**).

Die Synthese des Mesoxalesteramids **122** erfolgte in einer vierstufigen Synthese über die Bildung des Malonsäuremethylesteramids **203**, anschließenden REGITZ-Diazotransfer, die Oxidation mit DMDO und thermische Dehydratisierung zur Tricarbonylverbindung **122**.



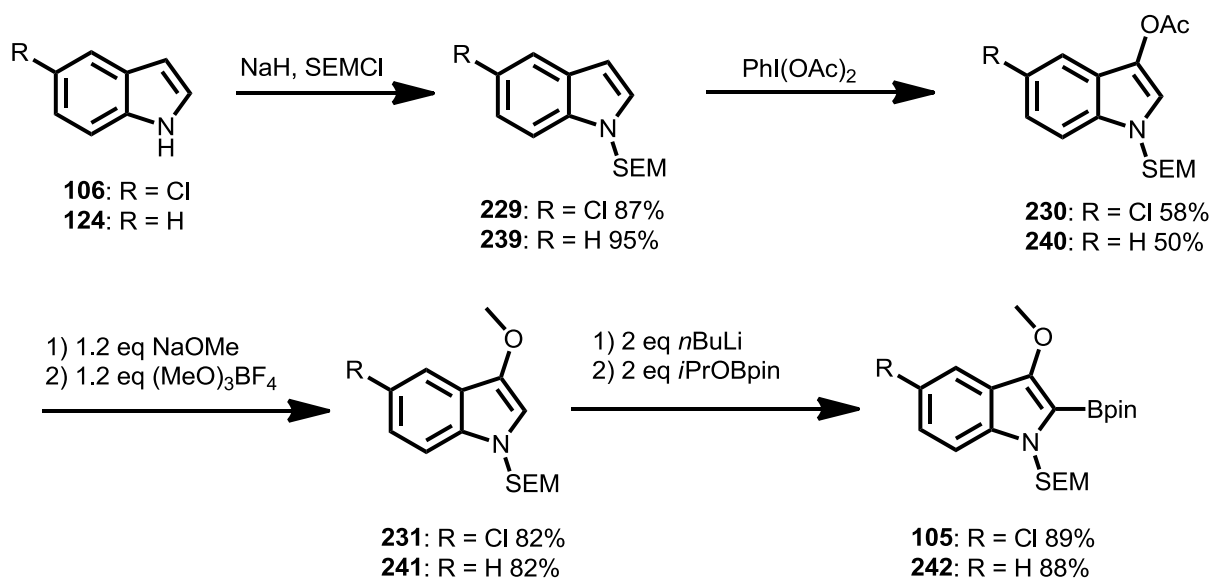
Schema 75: Synthese des Mesoxalesteramids **122**.

Die Synthese des Bromindol-Bausteins **104** verlief nach einem Protokoll von Lautens *et al.* über eine COREY-FUCHS-Reaktion, anschließende Reduktion der Nitrogruppe und den Ringschluss zum Indol über eine BUCHWALD-HARTWIG-Kreuzkupplung.



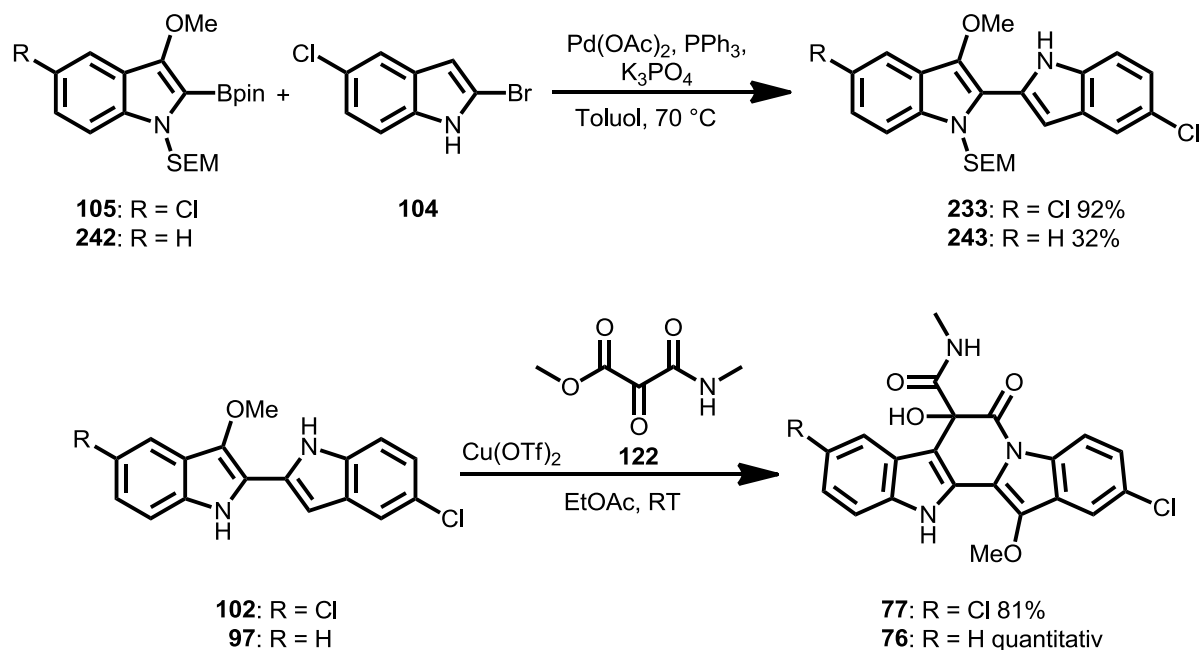
Schema 76: Synthese des 2-Brom-5-chlor-indols (**104**).

Die Herausforderung des dritten Bausteins war die Einführung einer Methoxyfunktion in 3-Position des Indols und die anschließende Funktionalisierung in 2-Position mit einem Boronsäureester. Dies gelang durch die Wahl von SEM als elektronenneutrale, säuren- und basenstabile Schutzgruppe, die unter milden Bedingungen abspaltbar war. Nach der Schützung des Indols wurde mit Diacetoxyiodbenzol eine Acetatgruppe eingeführt, die im Anschluss verseift wurde. Das gebildete Alkoholat konnte mit MEERWEIN-Salz methyliert werden. Durch Lithiierung in 2-Position mit *n*-Butyllithium konnte der kreuzkupplungsfähige Pinakolboronsäureester **105** bzw. **242** erhalten werden. Die Bedingungen zur Synthese des Bausteins für Cladoniamid G (**77**) und des Bausteins für Cladoniamid F (**76**) variieren im Detail.



Schema 77: Synthese der Boronsäureester **105** und **242**.

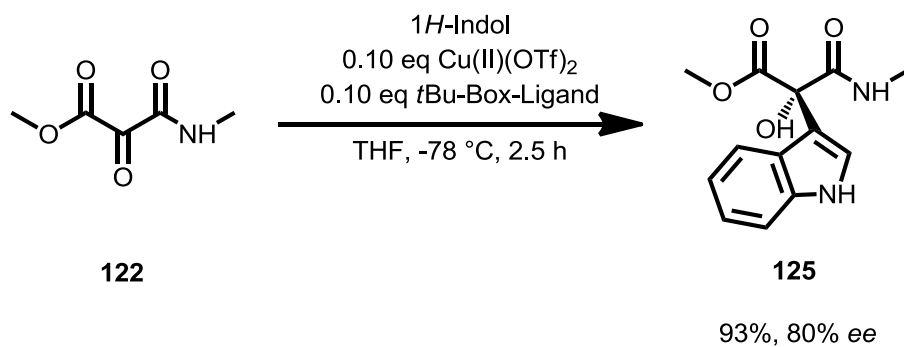
Die Schlüsselschritte bestanden in der Kreuzkupplung der beiden Indolbausteine sowie der anschließenden Addition der entschützten Bisindole **102** und **97** an Mesoxalesteramid **122**, der eine thermisch induzierte intramolekulare Lactambildung folgte. Da die Kreuzkupplung in der Synthese von Cladoniamid F (**77**) nur in unbefriedigenden Ausbeuten durchführbar war, wurde das Bisindol **97** auf literaturbekanntem Wege dargestellt und in der Schlüsselsequenz eingesetzt.



Schema 78: Schlüsselschritte der Synthese: SUZUKI-Kreuzkupplung, Addition der Bisindole **102** bzw. **97** an Mesoxalesteramid **122** und intramolekulare Lactambildung.

Zusammenfassend konnte Cladoniamid G (**77**) in einer 16-stufigen Synthese mit 27% Gesamtausbeute dargestellt werden. Die längste lineare Sequenz der Synthese betrug sieben Stufen. Cladoniamid F (**76**) konnte in einer neunstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 74% dargestellt werden. Die längste lineare Sequenz der Synthese betrug fünf Stufen. Der Vergleich der analytischen Daten für Cladoniamid G (**77**) und Cladoniamid F (**76**) zeigt eine sehr gute Übereinstimmung mit denen der isolierten Naturstoffe.

Außerdem konnte eine Methode zur enantioselektiven Addition von 1*H*-Indol an Mesoxalesteramid **122** entwickelt werden, die Ausbeuten über 80% und Enantiomerenüberschüsse über 90% lieferte.

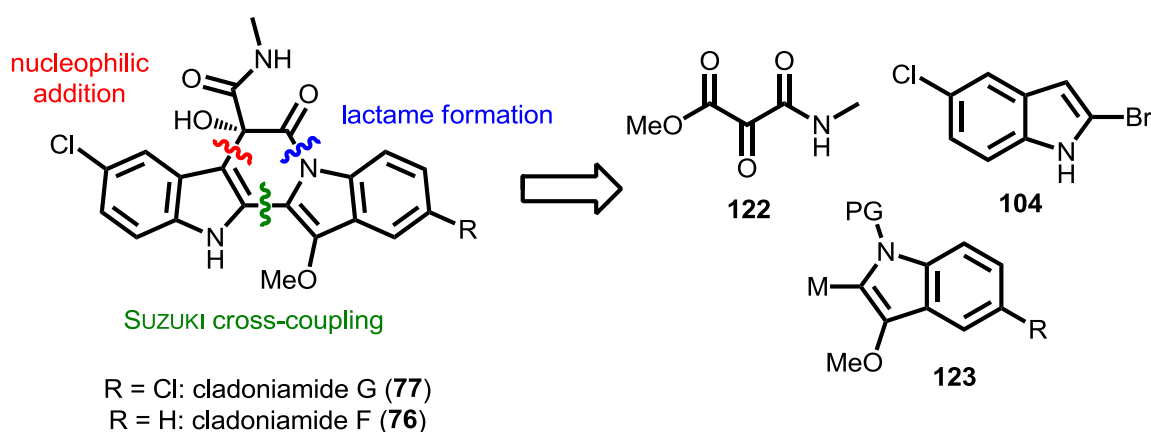


Schema 79: enantioselective Addition von 1*H*-Indol an Mesoxalesteramid **122**.

Diese Methode konnte vermutlich aufgrund der Größe des Nukleophils nicht erfolgreich auf die Naturstoffsynthesen angewendet werden. Das Ziel, die Synthese von Cladoniamid G (**77**) und Cladoniamid F (**76**) enantioselectiv durchzuführen, wurde nicht erreicht.

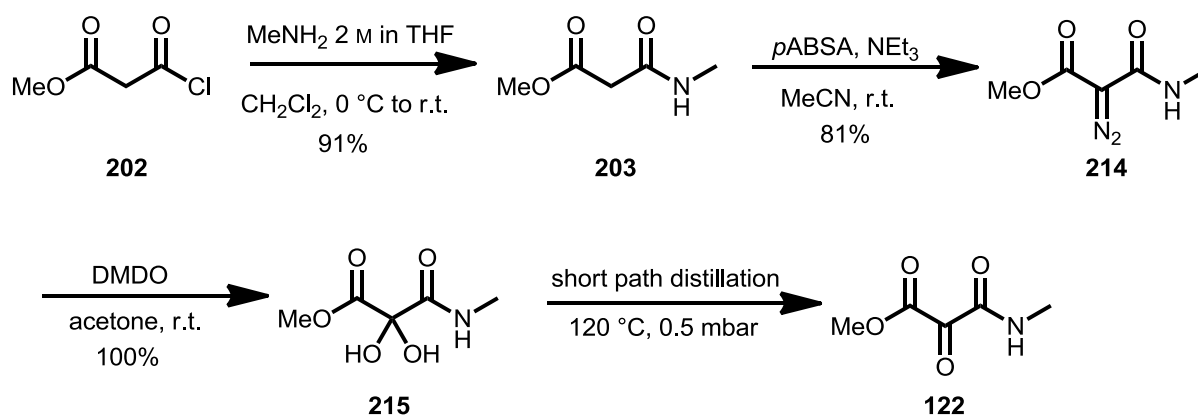
7. Summary

Within this work the racemic total syntheses of cladoniamide G (**77**) and cladoniamide F (**76**) could be achieved. The target molecules were retrosynthetically divided into three building blocks (**104**, **122** and **123**). Key steps of the syntheses were the linking between these building blocks via nucleophilic addition, SUZUKI cross-coupling and intramolecular lactame formation.



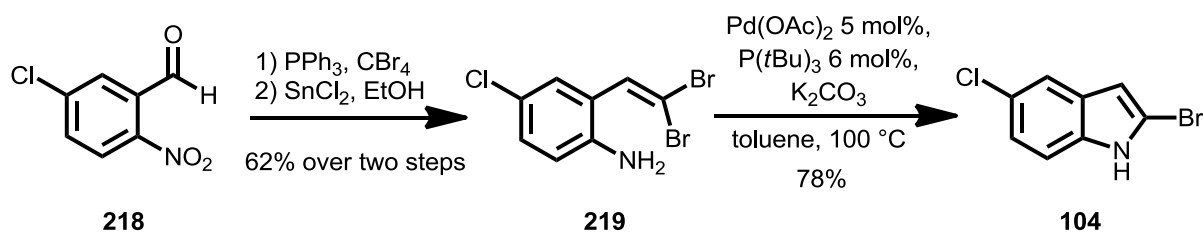
Scheme 80: Retrosynthetic analysis of cladoniamide G (**77**) and cladoniamide F (**76**).

Mesoxalic ester amide **122** was synthesized in four steps via formation of malonic ester amide **203**, followed by a REGITZ diazo transfer, oxidation with DMDO and thermally induced dehydration to tricarbonyl compound **122**.



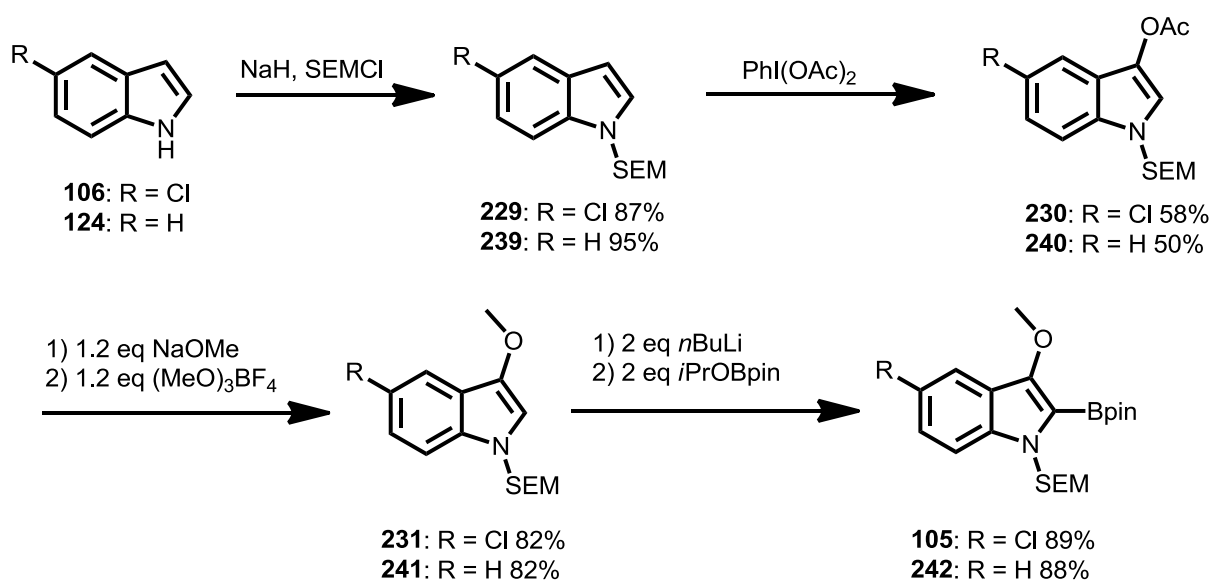
Scheme 81: Synthesis of mesoxalic ester amide **122**.

The synthesis of bromoindole **104** was achieved following a protocol by Lautens *et al.* via a COREY-FUCHS reaction, followed by reduction of the nitro group and indole formation via a BUCHWALD-HARTWIG cross-coupling.



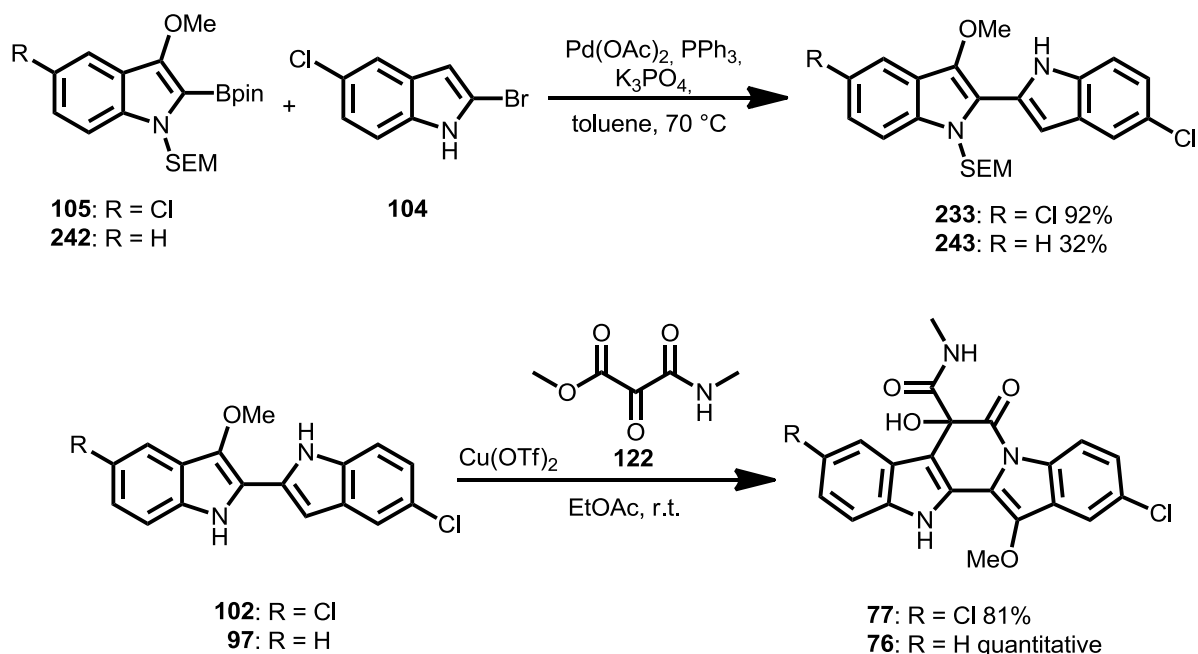
Scheme 82: Synthesis of 2-bromo-5-chloro-indole (**104**).

The challenge of the third building block was the introduction of a methoxy group in 3-position of an indole and the following functionalization in 2-position with a boronic ester. This task was enabled by choosing SEM as an electron-neutral protecting group that shows stability against bases and could be removed under mild conditions. After protection of the indole an acetoxy group was introduced in 3-position via diacetoxyiodobenzene which was hydrolyzed in the following step. The resulting alcoholate was methylated with MEERWEIN's reagent. Boronic ester **105** and **242** could be obtained by lithiation in 2-position of the indole with *n*-butyllithium and quenching with borate. The details of the synthesis vary for the building blocks needed for the synthesis of cladoniamide G (**77**) and cladoniamide F (**76**).



Scheme 83: Synthesis of boronic esters **105** and **242**.

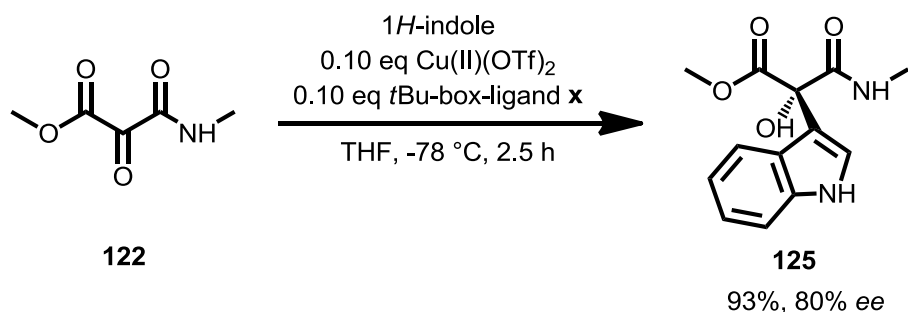
Key steps of the synthesis were the cross-coupling of the indole building blocks as well as the addition of the deprotected biindoles **102** and **97** to mesoxalic ester amide **122** and the thermally induced intramolecular lactame formation. The cross-coupling for the synthesis of cladoniamide F (**76**) was only achieved with unsatisfying yields. For that reason a literature-known procedure was chosen to obtain biindole **97** which could be successfully applied in the key sequence.



Scheme 84: Key steps of the syntheses: SUZUKI cross-coupling, addition of biindoles **102** and **97** to mesoxalic ester amide **122** and intramolecular lactame formation.

In summary cladoniamide G (**77**) could be synthesized in a 16-step sequence with 27% overall yield. The longest linear sequence counts seven steps. Cladoniamide F (**76**) could be synthesized in a nine-step sequence with an overall yield of 74%. The longest linear sequence of this synthesis counts five steps. The analytical data for cladoniamide G (**77**) and cladoniamide F (**76**) are in accordance to the reported data of the isolated compounds.

In addition to the racemic total syntheses a method for the enantioselective addition of 1*H*-indole to mesoxalic ester amide **122** could be developed. It provides yields of more than 80% and enantiomeric excess of more than 90%.



Scheme 85: Enantioselective addition of 1*H*-indole to mesoxalic ester amide **122**.

This method could not be applied to the natural product syntheses successfully. The reason might be the size of the nucleophile. The goal of developing an enantioselective synthesis for cladoniamide G (**77**) and cladoniamide F (**76**) was not achieved.

8. Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Bedingungen

8.1.1 Schutzgasarbeiten und Lagerung

Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer von höher siedenden Verunreinigungen abdestilliert. Wasser wurde durch einen Ionenaustauscher entionisiert.

Lösungsmittel und Reagenzien für luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unmittelbar vor Gebrauch folgendermaßen behandelt:

Tetrahydrofuran: Vortrocknen mit Kaliumhydroxid, Erhitzen unter Rückfluss mit Natrium/Benzophenon als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator und anschließende Destillation unter Argon.

Diethylether: Vortrocknen über Kaliumhydroxid, Erhitzen unter Rückfluss über Solvona[®] und anschließende Destillation unter Argon.

Methanol: Erhitzen unter Rückfluss über Magnesiumspänen und anschließende Destillation unter Argon.

Toluol: Erhitzen unter Rückfluss mit Natrium und anschließende Destillation unter Argon.

Dichlormethan: Erhitzen unter Rückfluss über Calciumhydrid und anschließende Destillation unter Argon.

N,N-Dimethylformamid wurde in *p.a.* Qualität der Firma *Roth* gekauft und ohne weitere Reinigungsschritte eingesetzt.

Acetonitril wurde in HPLC grade Qualität der Firma *VWR* gekauft und ohne weitere Reinigungsschritte verwendet.

Anisol wurde in 99%iger Reinheit von der Firma *Acros Organics* gekauft und ohne weitere Reinigungsschritte verwendet.

Dioxan: Vortrocknen durch Rühren mit 4 Å-Molekularsieb, anschließende Destillation unter Argon und Aufbewahrung über 4 Å-Molekularsieb.

Xylol: Erhitzen unter Rückfluss mit Natrium und anschließende Destillation unter Argon.

Triethylamin und Diisopropylamin wurden über Calciumhydrid getrocknet und unter Argon abdestilliert.

Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung verwendet.

Alle Reaktionen bei tiefen Temperaturen bzw. mit hydrolyse- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Es wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschiebervakuumpumpe (*Trivac*, Enddruck ca. $3 \cdot 10^{-1}$ bar) verwendet. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Argon gespült.

8.1.2 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie: Es wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Glas mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ der Firma *Merck* verwendet. Neben der Detektion der Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) wurden die Chromatogramme durch Eintauchen in die folgende Lösung und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftfön angefärbt.

Kaliumpermanganat-Tauchlösung: 3.0 g Kaliumpermanganat und 20.0 g Natriumcarbonat wurden in 240 mL Wasser gelöst und mit 5 mL 5%iger Natronlauge versetzt.

Cer(IV)-sulfat/Molybdätosphorsäure-Tauchlösung: 28.0 g Ammoniummolybdat-Tetrahydrat $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$, 0.50 g Cerammoniumnitrat $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ und 28.0 mL konz. H_2SO_4 wurden in 160 mL Wasser gelöst.

Flashchromatographie: Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40-63 μm) der Firma *Machery-Nagel* verwendet. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch am Rotationsverdampfer destilliert. Das Kieselgel wurde im Laufmittel aufgeschlämmt und unter Druck in der Säule verdichtet. Durch Klopfen und Ablassen des überstehenden Lösungsmittels wurde die Packung der stationären Phase optimiert.

Analytische HPLC: Es wurde eine HPLC-Anlage aus der *1200 series* der Firma *Agilent Technologies* mit einer *G1311A Quat*-Pumpe und einem *G1367B-HiP-ALS*-Probengeber verwendet. Die Detektion erfolgte mit einem *G1314B-VWD*-UV-Detektor bei 254 nm. Die Bearbeitung und Auswertung der Chromatogramme erfolgte mit dem Programm *Agilent ChemStation*. Die verwendete Säule war eine *Chiralpak IC* (*Diacel Chemical Industries*) (4.6 mm x 250 mm) mit 5 μm Partikelgröße.

8.1.3 Physikalische Daten

Molmassen und Dichten

Alle Molmassen sind in g/mol, alle Dichten in g/mL angegeben. Sie werden wie folgt hinter dem Substanznamen in eckigen Klammern aufgeführt [M; ρ].

Kernresonanzspektroskopie: Die NMR-Spektren wurden an den Geräten DPX-250, AV-300, DRX-400, DRX-500 und AV-600 der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur gemessen. An den drei letztgenannten Geräten erfolgte die Messung durch Gert Häde, Cornelia Mischke, Dr. Ronald Wagner, Dr. Xiulan Xie oder Klaus Pützer. Die chemischen Verschiebungen wurden in den ^1H -NMR-Spektren auf den Restprotonengehalt des verwendeten Lösungsmittels bezogen (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm oder d_6 -DMSO: $\delta = 2.50$ ppm). Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen und, soweit nicht anders angegeben, auf das Lösungsmittelsignal kalibriert (CDCl_3 : $\delta = 77.16$ ppm oder d_6 -DMSO: $\delta = 39.52$ ppm). Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben. Die Angabe der aufgelösten Multiplizitäten erfolgt als s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sept = Septett, m = Multiplett und br = breit. Bei nicht aufgelösten Multipletts erfolgt die Angabe der chemischen Verschiebung als Bereich. Zur Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale wurden 2D-Experimente durchgeführt (COSY, HMQC, HMBC), wobei Standardpulssequenzen zum Einsatz kamen.

Infrarotspektroskopie: Die IR-Spektren wurden mit einem *Alpha-P* FT-IR Spektrometer der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben; die Intensitäten werden mit br (breit), s (stark), m (mittel) und w (schwach) bezeichnet.

Massenspektren: Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem *Finnigan* LTQ FT Massenspektrometer der Firma *Thermo Electron Cooperation* (HR-ESI), einem *QStar-Pulsar i* der Firma *Applied Biosystems* (HR-ESI) sowie einem *MAT95* (HR-EI und HR-ESI), einem *TSQ 700* (EI und ESI) und einem *TSQ 7000* (EI und ESI) der Firma *Finnigan* in der analytischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg. Die Ionenmassen m/z sind in u angegeben. Die Messungen wurden von Jan Bamberger, Uwe Linne, Florian Klos oder Natalia Fritzler vorgenommen. Sie werteten auch die HRMS-ESI-Spektren bezüglich des M^+ -Signals aus. Für die Aufnahme der EI-Spektren betrug die Ionisierungsenergie 70 eV.

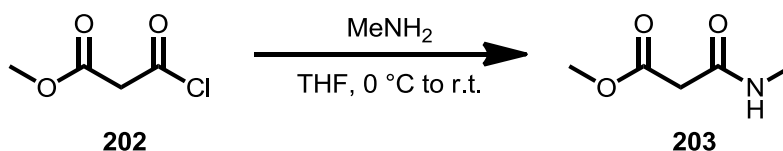
Schmelzpunkte: Schmelzpunkte wurden mit einem Heizmikroskop der Firma *Stuart* (SMP10) in einer einseitig offenen Kapillare bestimmt und wurden nicht korrigiert.

Röntgenstrukturanalyse: Einkristall-Röntgendiffraktometrie wurde in der Abteilung für Kristallstrukturanalyse des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg von Radostan Riedel, Michael Marsch und Dr. Klaus Harms an einem *IPDS2*- oder *IPDS2T*-Diffraktometer der Firma *STOE* bzw. an einem *D8 Quest*-Diffraktometer der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Analyse der Reflexdaten wurde von Herrn Dr. Klaus Harms durchgeführt.

Sprache: Um eine spätere Publikation bislang unveröffentlichter Ergebnisse in englischsprachigen Fachzeitschriften zu erleichtern, wurden die Versuchsbeschreibungen nach Absprache mit dem Promotionsausschuss in englischer Sprache verfasst.

8.2 Synthesis of cladoniamide G

Methyl 3-(methylamino)-3-oxopropanoate (**203**)



Methyl malonyl chloride [136.53]	1.00 eq	53.1 mmol	5.0 mL
Methylamine (2M in THF) [31.06]	2.00 eq	106 mmol	53 mL

To a solution of methyl malonyl chloride (5.0 mL, 53.1 mmol, 1.00 eq) in THF (70.0 mL) was added a methylamine solution (2 M in THF, 53.0 mL, 106 mmol, 2.00 eq) via syringe at 0 °C. After stirring for 2 h the mixture was allowed to warm to ambient temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was suspended in CH₂Cl₂ and was filtered through a pad of silica. The pad was washed with ethyl acetate and the solvent was evaporated under reduced pressure. Malonester amide **203** was obtained as a light yellow oil (6.40 g, 48.8 mmol, 92%).

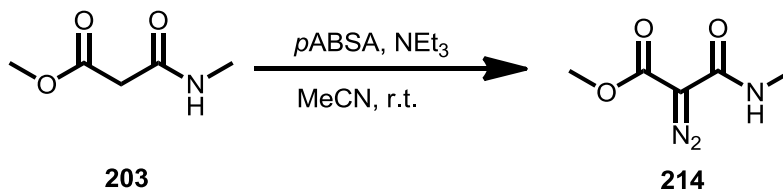
TLC: R_f = 0.34 (ethyl acetate).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.08 (s, br, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.31 (s, 2H, CH₂), 2.84 (d, 3H, J = 4.8 Hz, NHCH₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.3 (CO₂Me), 165.5 (CONHMe), 52.5 (CO₂CH₃), 40.9 (CH₂), 26.4 (CONHCH₃) ppm.

FT-IR: (neat) ν = 3299 (w), 3100 (w), 2954 (w), 1739 (s), 1648 (s), 1553 (m), 1436 (m), 1412 (m), 1342 (m), 1275 (m), 1203 (m), 1151 (s), 1070 (w), 1011 (m), 948 (w), 912 (w), 851 (w), 792 (w), 682 (m), 563 (m), 417 (w), 389 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for C₅H₉NO₃Na [M+Na]⁺: 154.0474; found: 154.0475.

Methyl 2-diazo-3-(methylamino)-3-oxopropanoate (**214**)

Malonester amide 203 [131.13]	1.00 eq	41.9 mmol	5.49 g
<i>p</i> ABSA [240.24]	1.00 eq	41.9 mmol	10.1 g
Triethylamine [101.19; 0.73]	1.10 eq	46.1 mmol	6.4 mL

To a solution of malonester amide **203** (5.49 g, 41.9 mmol, 1.00 eq) in acetonitrile (50.0 mL) was added triethylamine (6.4 mL, 46.1 mmol, 1.10 eq) and 4-acetamidobenzenesulfonyl azide (10.1 g, 41.9 mmol, 1.00 eq) at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm up to ambient temperature and to stir for 18 h. The mixture was filtered through a pad of celite and washed with ethyl acetate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was suspended in CH₂Cl₂, was filtered through a pad of celite and washed with CH₂Cl₂. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1) on silica gel. Diazo compound **214** was obtained as light yellow crystals (5.32 g, 33.9 mmol, 81%).

TLC: $R_f = 0.53$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 1:1).

mp: 77 °C (ethyl acetate).

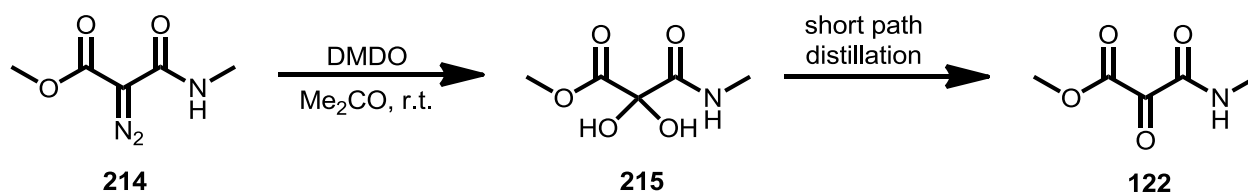
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.52$ (s, br, 1H, NH), 3.82 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.90 (d, 3H, $J = 4.9$ Hz, CONHCH₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 164.8$ (CO₂Me), 160.9 (CONHMe), 52.3 (CO₂CH₃), 26.4 (CONHCH₃) ppm.
(C=N₂ could not be detected).

FT-IR: (neat): $\nu = 3356$ (s), 3039 (w), 2961 (w), 2128 (s), 1681 (s), 1645 (s), 1516 (s), 1458 (w), 1433 (m), 1408 (w), 1371 (w), 1320 (s), 1270 (m), 1211 (w), 1183 (w), 1157 (m), 1114 (s), 1013 (m), 932 (w), 826 (w), 756 (s), 735 (m), 641 (s), 535 (m), 489 (m), 401 (w) cm^{-1} .

HR-MS (APCI): m/z calcd. for $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 158.0559; found: 158.0560.

Methyl 2,2-dihydroxy-3-(methylamino)-3-oxopropanoate (215) and methyl 3-(methylamino)-2,3-dioxopropanoate (122)



Diazo compound 214 [157.13]	1.00 eq	21.6 mmol	3.40 g
DMDO (0.76 M in acetone) [74.04]	2.00 eq	43.3 mmol	572 mL

Diazo compound **214** (3.40 g, 21.6 mmol, 1.00 eq) was dissolved in a solution of freshly distilled dimethyl dioxirane (0.076 M in acetone, 572 mL, 43.3 mmol, 2.00 eq). The mixture was stirred for 18 h at ambient temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure to give hydrate **215** as colourless crystals (3.50 g, 21.4 mmol, 99%). The dehydrated form **122** could be obtained as pale yellow crystals by short path distillation (120 °C, 0.5 mbar).

Analytical data for hydrate **215**:

TLC: $R_f = 0.35$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.93$ (dd, 1H, $J = 4.8, 9.4$ Hz, NH), 7.12 (s, br, 2H, 2x OH), 3.62 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.59 (d, 3H, $J = 4.8$ Hz, CONHCH_3) ppm.

^{13}C -NMR: (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 170.2$ (CO_2Me), 169.2 (CONHMe), 91.9 ($\text{C}(\text{OH})_2$), 52.1 (CO_2CH_3), 25.7 (CONHCH_3) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 3453$ (w), 3401 (m), 3228 (w), 2968 (w), 2128 (w), 1749 (s), 1674 (s), 1548 (s), 1437 (m), 1415 (m), 1367 (w), 1321 (w), 1241 (s), 1156 (s), 1082 (s), 1056 (s), 975 (m), 935 (m), 838 (w), 801 (m), 751 (w), 677 (m), 621 (m), 587 (m), 549 (m), 488 (w), 435 (m) cm^{-1} .

HR-MS (APCI): m/z calcd. for $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 164.0552; found: 164.0553.

Analytical data for the dehydrated form **122**:

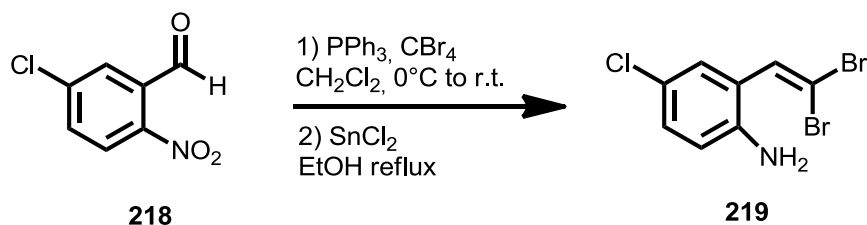
^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.15$ (s, br, 1H, NH), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 2.88 (d, 3H, $J = 5.2$ Hz, NHCH_3) ppm.

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 181.6$ ($\text{C}=\text{O}$), 163.0 (CO_2Me), 158.9 (CONHMe), 53.2 (CO_2CH_3), 26.1 (CONHCH_3) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 3402$ (w), 3327 (w), 2959 (w), 1742 (s), 1671 (s), 1543 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 168.0267; found: 168.0268.

4-Chloro-2-(2,2-dibromovinyl)aniline (**219**)



5-Chloro-2-nitrobenzaldehyde [185.56]	1.00 eq	16.2 mmol	3.00 g
Tetrabromomethane [331.65]	2.00 eq	32.3 mmol	10.7 g
Triphenyl phosphine [262.28]	4.00 eq	64.7 mmol	17.0 g
Tin(II)chloride dihydrate [225.65]	5.00 eq	80.8 mmol	18.2 g

To a solution of 5-chloro-2-nitrobenzaldehyde (**218**) (3.00 g, 16.2 mmol, 1.00 eq) and tetrabromomethane (10.7 g, 32.3 mmol, 2.00 eq) in CH_2Cl_2 (100 mL) was added a solution of triphenylphosphine (17.0 g, 64.7 mmol, 4.00 eq) via a dropping funnel at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm up to ambient temperature and to stir for 1 h. *n*-Pentane (200 mL) was added, the mixture was filtered through cotton and washed with *n*-pentane/diethyl ether 5:1. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethanol. $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (18.2 g, 80.8 mmol, 5.00 eq) was added and the mixture was heated to reflux for 1 h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was dissolved in ethyl acetate (300 mL) and poured into water (200 mL). The aqueous layer was adjusted to pH = 10 with K_2CO_3 and extracted with ethyl acetate (3x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Dibromide **219** was obtained as light brown oil (3.13 g, 10.0 mmol, 62%).

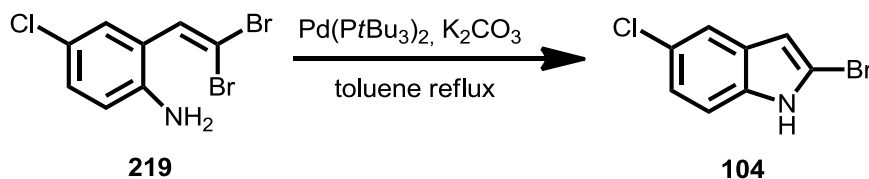
TLC: $R_f = 0.31$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.27$ (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-3), 7.26 (s, 1H, $\text{Br}_2\text{C}=\text{CHR}$), 7.11 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.4$ Hz, H-5), 6.63 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-6), 3.71 (s, br, 1H, NH_2) ppm.

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.3$ (C-1), 132.9 ($\text{CH}=\text{CBr}_2$), 129.6 (C-5), 128.8 (C-3), 123.1 (C-2 or C-4), 123.0 (C-2 or C-4), 117.1 (C-6), 94.3 (CBr_2) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 3460$ (w), 3376 (m), 3219 (w), 3065 (w), 2993 (w), 1873 (w), 1724 (m), 1619 (s), 1481 (s), 1410 (m), 1372 (w), 1291 (m), 1245 (s), 1194 (m), 1145 (m), 1092 (m), 1043 (m), 939 (w), 911 (s), 886 (m), 839 (m), 810 (s), 764 (m), 721 (m), 648 (m), 578 (m), 515 (m), 470 (s), 420 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_7\text{NBr}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 311.8610; found: 311.8607.

2-Bromo-5-chloro-1H-indole (104)

Dibromide 219 [311.40]	1.00 eq	2.76 mmol	861 mg
Pd(OAc) ₂ [224.50]	0.05 eq	0.14 mmol	31 mg
P(<i>t</i> Bu) ₃ (1 M in toluene) [202.32]	0.06 eq	0.17 mmol	0.17 mL
Potassium carbonate [138.20]	2.00 eq	5.53 mmol	764 mg

To a solution of dibromide **219** (861 mg, 2.77 mmol, 1.00 eq) in toluene (15.0 mL) was added K₂CO₃ (764 mg, 5.53 mmol, 2.00 eq). The catalyst was freshly prepared by adding a P(*t*Bu)₃ solution (1 M in toluene, 0.17 mL, 0.17 mmol, 6 mol%) to a solution of Pd(OAc)₂ (31.0 mg, 13.8 mmol, 5 mol%) in toluene (3.0 mL) and allowing the mixture to stir for 15 min. The catalyst solution was added to the reaction mixture and the resulting solution was heated to reflux for 12 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Bromoindole **104** was obtained as light brown solid (494 mg, 2.14 mmol, 78%).

TLC: $R_f = 0.44$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

mp: 72 °C (ethyl acetate).

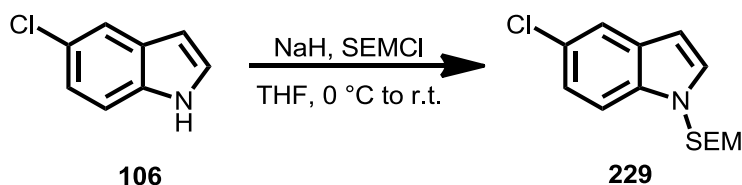
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.19$ (s, br, 1H, NH), 7.57 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz, H-4), 7.31 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, H-7), 7.20 (dd, 1H, $J = 1.7, 8.6$ Hz, H-6), 6.55 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-3) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 134.8$ (C-7a), 129.8 (C-3a), 126.4 (C-5), 122.7 (C-6), 119.2 (C-4), 111.5 (C-7), 110.3 (C-2), 104.7 (C-3) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3387 (s), 3116 (w), 3072 (w), 2919 (w), 1862 (w), 1694 (w), 1602 (w), 1562 (m), 1430 (s), 1399 (s), 1317 (m), 1294 (m), 1262 (m), 1218 (m), 1182 (m), 1128 (w), 1097 (w), 1058 (m), 966 (w), 912 (m), 867 (m), 774 (s), 736 (w), 686 (m), 620 (s), 582 (s), 461 (s), 425 (s) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_6\text{NBrCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 231.9347; found: 231.9344.

5-Chloro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indole (229)



5-chloroindole [151.59]	1.00 eq	16.5 mmol	2.50 g
NaH (60% in mineral oil) [22.99]	1.10 eq	18.1 mmol	725 mg
SEM chloride [202.32]	1.10 eq	18.1 mmol	3.2 mL

To a suspension of NaH (60% in mineral oil, 725 mg, 18.1 mmol, 1.10 eq) in THF (50.0 mL) was added dropwise a solution of 5-chloro-1H-indole (2.50 g, 16.5 mmol, 1.00 eq) in THF (50 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm up to ambient temperature, was stirred for 30 min and cooled to 0 °C again. SEM chloride (3.2 mL, 18.1 mmol, 1.10 eq) was added dropwise via syringe. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and to stir for 18 h. Water (100 mL) was added and THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with ethyl acetate (3x 150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 19:1) on silica gel. SEM-protected indole **229** was obtained as colourless oil (4.05 g, 14.4 mmol, 87%).

TLC: R_f = 0.57 (*n*-pentane/ ethyl acetate 19:1).

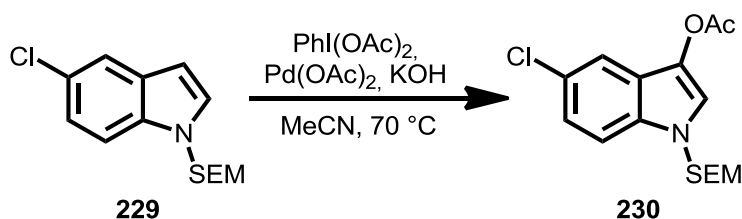
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (dd, 1H, J = 0.4, 1.9 Hz, H-4), 7.40 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H-7), 7.19 (dd, 1H, J = 2.1, 8.4 Hz, H-6), 7.18 (d, 1H, J = 3.3 Hz, H-2), 6.46 (dd, 1H, J = 0.8, 3.2 Hz, H-3), 5.45 (s, 2H, NCH₂O), 3.47-3.41 (m, 2H, OCH₂CH₂SiMe₃), 0.90-0.84 (m, 2H, CH₂SiMe₃), -0.07 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 134.9 (C-7a), 130.3 (C-3a), 129.4 (C-2), 126.1 (C-5), 122.5 (C-6), 120.5 (C-4), 111.2 (C-7), 102.2 (C-3), 76.0 (NCH₂O), 66.1 (CH₂CH₂SiMe₃), 17.9 (CH₂SiMe₃), -1.3 (Si(CH₃)₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 2953 (w), 2891 (w), 1714 (w), 1567 (w), 1513 (w), 1467 (m), 1401 (w), 1349 (w), 1329 (w), 1287 (w), 1249 (m), 1220 (m), 1199 (m), 1144 (w), 1068 (s), 970 (w), 914 (m), 856 (s), 832 (s), 784 (m), 755 (s), 717 (s), 693 (s), 666 (m), 596 (m), 469 (m), 422 (m) cm⁻¹.

HR-MS (APCI): m/z calcd. for C₁₄H₂₀ClNOSi [M+H]⁺: 282.1073; found: 282.1075.

5-Chloro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indol-3-yl acetate (230)



SEM-chloroindole 229 [281.85]	1.00 eq	14.9 mmol	4.20 g
(Diacetoxyiodo)benzene [322.09]	2.00 eq	29.8 mmol	9.60 g
Potassium hydroxide [56.11]	1.00 eq	14.9 mmol	836 mg
Pd(OAc) ₂ [224.50]	0.075 eq	1.11 mmol	251 mg

5-Chloro-1-SEM-1*H*-indole **229** (4.20 g, 14.9 mmol, 1.00 eq) was dissolved in acetonitrile (100 mL). Diacetoxyiodobenzene (9.60 g, 29.8 mmol, 2.00 eq), KOH (836 mg, 14.9 mmol, 1.00 eq) and Pd(OAc)₂ (251 mg, 1.11 mmol, 7.5 mol%) were added and the mixture was heated to reflux for 3 h. Water (100 mL) was added and acetonitrile was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with ethyl acetate (3x 200 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ solution (100 mL), stirred with activated charcoal for 15 min and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 9:1) on silica gel. Indole **230** was obtained as dark red oil (2.95 g, 8.68 mmol, 58%).

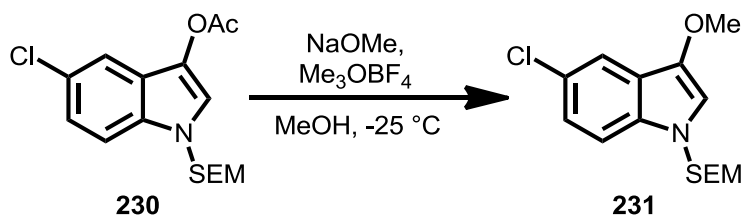
TLC: R_f = 0.56 (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (dd, 1H, J = 0.4, 2.0 Hz, H-4), 7.42 (s, 1H, H-2), 7.38 (dd, 1H, J = 0.5, 8.8 Hz, H-7), 7.20 (dd, 1H, J = 2.0, 8.9 Hz, H-6), 5.40 (s, 2H, NCH₂O), 3.48-3.43 (m, 2H, OCH₂CH₂SiMe₃), 2.35 (s, 3H, OCOCH₃), 0.90-0.85 (m, 2H, CH₂SiMe₃), -0.06 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.3 (C=O), 131.9 (C-7a), 129.7 (C-3a), 126.2 (C-5), 123.5 (C-6), 122.1 (C-3), 118.4 (C-2), 117.4 (C-4), 111.4 (C-7), 76.1 (NCH₂O), 66.2 (CH₂CH₂SiMe₃), 21.1 (COCH₃), 17.8 (CH₂SiMe₃), -1.3 (Si(CH₃)₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 2953 (w), 2892 (w), 1752 (m), 1553 (w), 1468 (m), 1412 (w), 1351 (m), 1295 (w), 1243 (m), 1207 (s), 1136 (m), 1073 (s), 971 (w), 920 (m), 896 (m), 833 (s), 786 (s), 755 (m), 726 (m), 693 (m), 668 (m), 611 (m), 567 (w), 543 (w), 487 (w), 422 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for C₁₆H₂₂ClNO₃Si [M+Na]⁺: 362.0945; found: 362.0950.

5-Chloro-3-methoxy-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indole (231)

Indole 230 [281.85]	1.00 eq	1.34 mmol	455 mg
NaOMe (1 M in Methanol) [54.02]	1.20 eq	1.60 mmol	1.6 mL
Me ₃ OBF ₄ [147.91]	1.20 eq	1.60 mmol	238 mg

Indole **230** (455 mg, 1.34 mmol, 1.00 eq) was dissolved in methanol (10.0 mL) and cooled down to -40 °C. NaOMe solution (1 M in methanol, 1.6 mL, 1.60 mmol, 1.20 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to stir for 15 min. Me₃OBF₄ (238 mg, 1.60 mmol, 1.20 eq) was added, the solution was gradually warmed up to -25 °C and stirred for 3 h. The reaction was quenched with NH₃ (25% aq, 20 mL) at -25 °C and warmed up to ambient temperature. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 19:1) on silica gel. Indole **231** was obtained as a green oil (342 mg, 1.10 mmol, 82%).

TLC: $R_f = 0.58$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

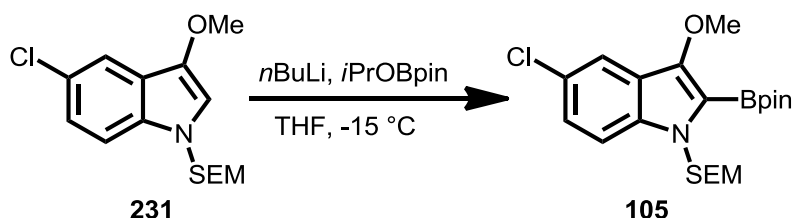
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.59$ (dd, 1H, $J = 0.5, 2.0$ Hz, H-4), 7.30 (dd, 1H, $J = 0.4, 8.8$ Hz, H-7), 7.17 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.8$ Hz, H-6), 6.68 (s, 1H, H-2), 5.36 (s, 2H, NCH₂O), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.46-3.41 (m, 2H, OCH₂CH₂SiMe₃), 0.90-0.84 (m, 2H, CH₂SiMe₃), -0.06 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 141.6$ (C-7a), 133.3 (C-3a), 125.1 (C-5), 123.5 (C-6), 121.6 (C-3), 117.9 (C-2), 110.8 (C-4), 108.9 (C-7), 75.8 (NCH₂O), 66.0 (CH₂CH₂SiMe₃), 58.3 (OCH₃), 17.9 (CH₂SiMe₃), -1.3 (Si(CH₃)₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 2951 (w), 2893 (w), 1740 (w), 1612 (w), 1582 (m), 1563 (m), 1469 (s), 1409 (w), 1350 (s), 1292 (m), 1255 (s), 1229 (s), 1175 (m), 1142 (m), 1064 (s), 1021 (m), 984 (m), 920 (m), 833 (s), 795 (m), 744 (m), 690 (m), 644 (m), 613 (m), 570 (w), 422 (m) cm^{-1} .

HR-MS (APCI): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClNO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.1177; found: 312.1181.

5-Chloro-3-methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indole (105)



Methoxyindole 231 [311.88]	1.00 eq	1.63 mmol	508 mg
<i>n</i> BuLi (2.5 M in <i>n</i> -pentane) [54.02]	2.00 eq	3.26 mmol	1.30 mL
<i>i</i> PrOBpin [186.06; 0.913]	2.00 eq	3.26 mmol	0.66 mL

Methoxyindole **231** (508 mg, 1.63 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (15 mL) and cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. *n*BuLi solution (2.5 M in *n*-pentane, 1.30 mL, 3.26 mmol, 2.00 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to stir for 30 min at $-15\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of 2-*isopropoxy*-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (0.66 mL, 3.26 mmol, 2.00 eq) in THF (1.0 mL) was added and the solution was stirred for 30 min. The reaction was quenched with water (20 mL) and was warmed up to ambient temperature. THF was evaporated under reduced pressure and the aqueous residue was extracted with diethyl ether (3x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/MTBE 9:1) on silica gel. Boronic ester **105** was obtained as light yellow crystals (637 mg, 1.45 mmol, 89%).

TLC: R_f = 0.52 (*n*-pentane/ ethyl acetate 19:1).

mp: 34 °C (MTBE).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.60 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H-4), 7.57 (d, 1H, J = 8.9 Hz, H-7), 7.24 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz, H-6), 5.67 (s, 2H, NCH₂O), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.38-3.35 (m, 2H, OCH₂CH₂SiMe₃), 1.32 (s, 12H, 2x C(CH₃)₂), 0.76-0.73 (m, 2H, CH₂SiMe₃), -0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm.

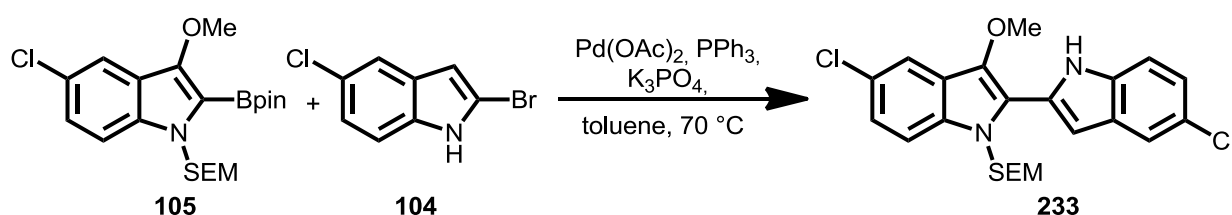
¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 150.6 (C-3a), 135.9 (C-7a), 124.2 (C-3), 124.2 (C-6), 121.7 (C-5), 119.2 (C-2), 117.4 (C-4), 112.7 (C-7), 83.5 (2x C(CH₃)₂), 73.7 (NCH₂O), 64.7 (CH₂CH₂SiMe₃), 62.5 (OCH₃), 24.5 (2x C(CH₃)₂), 17.3 (CH₂SiMe₃), -1.5 (Si(CH₃)₃) ppm.
(C-2 was detected via HMBC).

¹¹B-NMR: (160 MHz, DMSO-d₆): δ = 27.96 ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3371 (w), 2976 (w), 2953 (w), 1735 (m), 1697 (m), 1609 (w), 1581 (m), 1486 (m), 1443 (m), 1363 (m), 1319 (m), 1248 (m), 1224 (m), 1140 (s), 1074 (s), 966 (m), 895 (m), 834 (s), 757 (w), 695 (m), 671 (m), 690 (m), 577 (w), 524 (w), 453 (w) cm⁻¹.

HR-MS (APCI): m/z calcd. for C₁₅H₂₃ClNO₂Si [M+H]⁺: 460.1856; found: 460.1857.

**5,5'-Dichloro-3-methoxy-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*,1'*H*-2,2'-biindole
(233)**



Bromoindole 104 [230.49]	1.00 eq	0.11 mmol	26 mg
Boronic ester 105 [437.48]	1.00 eq	0.11 mmol	50 mg
Pd(OAc) ₂ [224.50]	0.40 eq	0.04 mmol	10 mg
PPh ₃ [262.28]	1.60 eq	0.18 mmol	48 mg
K ₃ PO ₄ [229.20]	5.00 eq	0.55 mmol	131 mg

To a solution of bromoindole **104** (26 mg, 0.11 mmol, 1.00 eq) and boronic ester **105** (50 mg, 0.11 mmol, 1.00 eq) in toluene (2.0 mL) was added K₃PO₄ (127 mg, 0.55 mmol, 5.00 eq). The catalyst was freshly prepared by adding PPh₃ (24 mg, 0.09 mmol, 0.8 eq) to a solution of Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.02 mmol, 0.2 eq) in toluene (1.0 mL) and allow the mixture to stir for 15 min. The catalyst solution was added to the reaction mixture and was heated to 70 °C. After 3 h the same amount of catalyst was added again and the mixture was allowed to stir at 70 °C for 16 h. The reaction was quenched with water (10 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 19:1) on silica gel. Biindole **233** was obtained as a green oil (48.3 mg, 0.10 mmol, 92%).

TLC: R_f = 0.51 (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

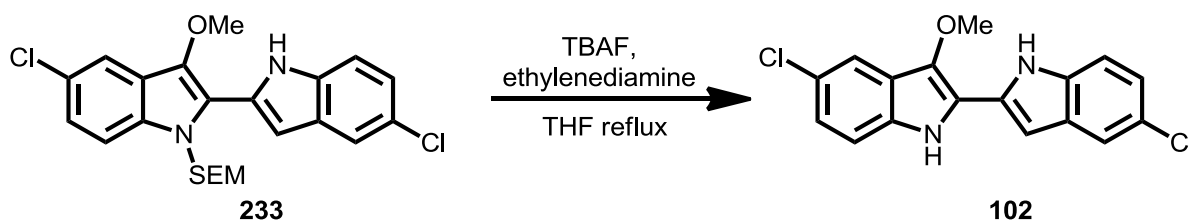
¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.81 (s, br, 1H, NH), 7.67 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-4'), 7.63 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H-4), 7.37 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-7'), 7.34 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-7), 7.22 (dd, 1H, J = 2.0, 8.8 Hz, H-6'), 7.17 (dd, 1H, J = 2.0, 8.6 Hz, H-6), 7.01 (d, 1H, J = 1.3 Hz, H-3'), 5.58 (s, 2H, NCH₂O), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 3.77-3.72 (m, 2H, OCH₂CH₂SiMe₃), 1.06-1.00 (m, 2H, CH₂SiMe₃), 0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR: (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 138.3 (C-3), 134.8 (C-7a'), 134.5 (C-7a), 129.8 (C-3a'), 128.9 (C-3a), 126.3 (C-5), 125.9 (C-5'), 123.8 (C-6), 123.0 (C-6'), 122.0 (C-2'), 121.8 (C-2), 120.1 (C-4'), 117.7 (C-4), 112.0 (C-7'), 110.7 (C-7), 102.6 (C-3'), 73.4 (NCH₂O), 66.6 (CH₂CH₂SiMe₃), 61.8 (OCH₃), 18.2 (CH₂SiMe₃), -1.2 (Si(CH₃)₃) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 3425$ (w), 3340 (w), 2953 (m), 2867 (m), 1722 (w), 1605 (w), 1570 (w), 1510 (w), 1459 (m), 1343 (m), 1298 (m), 1252 (m), 1227 (m), 1177 (m), 1063 (s), 976 (w), 915 (m), 859 (s), 835 (s), 792 (w), 728 (m), 696 (m), 660 (m), 588 (m), 537 (w), 484 (w), 427 (w) cm^{-1} .

HR-MS (APCI): m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461.1209; found: 461.1213.

5,5'-Dichloro-3-methoxy-1*H*,1'*H*-2,2'-biindole (102**)**



Biindole 233 [461.46]	1.00 eq	1.35 mmol	624 mg
TBAF (1 M in THF) [261.46]	5.00 eq	6.76 mmol	6.8 mL
Ethylenediamine [60.10; 0.90]	15.0 eq	20.3 mmol	1.4 mL

To a solution of biindole **233** (624 mg, 1.35 mmol, 1.00 eq) in THF (5 mL) was added TBAF solution (1 M in THF, 6.8 mL, 6.76 mmol, 5.00 eq) and ethylene diamine (1.4 mL, 20.3 mmol, 15.0 eq). The reaction mixture was heated to reflux for 24 h. The reaction was quenched with sat. NH_4Cl solution (10 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Biindole **102** was obtained as a green solid (413 mg, 1.24 mmol, 92%).

TLC: $R_f = 0.15$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

mp: Decomposition at 217 °C (ethyl acetate).

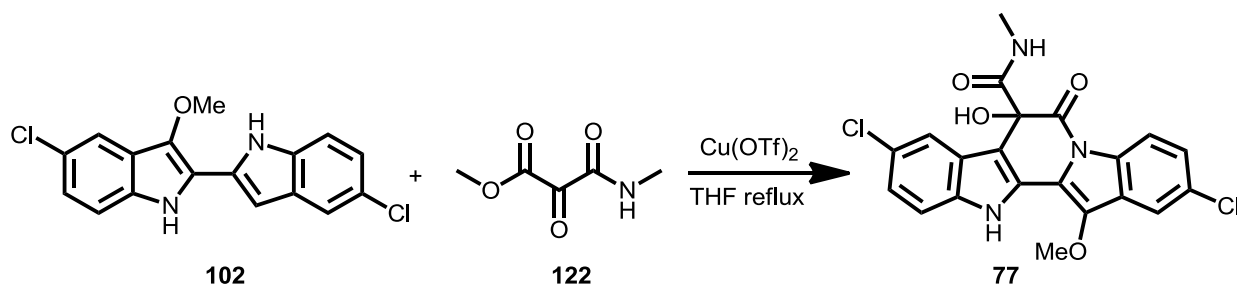
¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.35 (s, br, 1H, 1'-NH), 11.18 (s, br, 1H, 1-NH), 7.69 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-4'), 7.63 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-4), 7.55 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-7'), 7.38 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-7), 7.13 (dd, 1H, J = 2.0, 8.7 Hz, H-6'), 7.10 (dd, 1H, J = 2.1, 8.7 Hz, H-6), 6.89 (d, 1H, J = 1.5 Hz, H-3'), 4.04 (s, 3H, OCH₃) ppm.

¹³C-NMR: (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 135.8 (C-3), 135.3 (C-7a'), 132.4 (C-7a), 130.9 (C-3a'), 129.2 (C-3a), 124.0 (C-5), 123.7 (C-5'), 122.3 (C-6), 121.4 (C-6'), 121.3 (C-2'), 119.3 (C-2), 118.8 (C-4'), 116.8 (C-4), 113.3 (C-7'), 113.2 (C-7), 98.6 (C-3'), 61.3 (COCH₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3440 (w), 3413 (w), 2208 (w), 1620 (w), 1600 (w), 1565 (w), 1516 (w), 1434 (m), 1396 (w), 1329 (m), 1289 (m), 1238 (m), 1161 (m), 1088 (w), 1057 (m), 991 (m), 898 (w), 870 (m), 788 (s), 738 (m), 695 (m), 657 (m), 631 (m), 581 (s), 542 (s), 464 (m), 427 (s) cm⁻¹.

HR-MS (APCI): m/z calcd. for C₁₇H₁₃Cl₂N₂O [M+H]⁺: 331.0399; found: 331.0399.

(±)-Cladoniamide G (77)



Freshly distilled mesoxalic ester amide **122** (100 mg, 0.69 mmol, 5.00 eq) was dissolved in ethyl acetate (3.00 mL). Biindole **102** (46 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq) and copper (II) triflate (5 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) were added at ambient temperature. The reaction was complete after 2 min. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1) on silica gel. Cladoniamide G (**77**) was obtained as a green solid (50 mg, 0.11 mmol, 81%). Analytical data were in accordance with the reported values.

TLC: $R_f = 0.14$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 4:1).

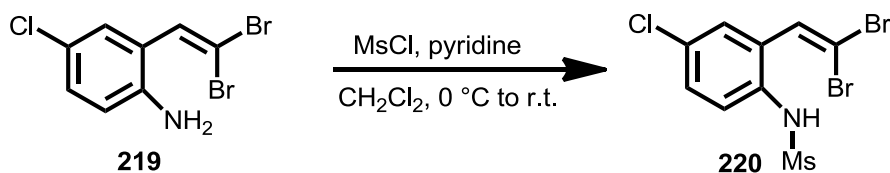
mp: decomposition.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.65$ (s, br, 1H, H-13), 8.70 (q, 1H, $J = 4.6$ Hz, H-6), 8.39 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-8), 7.92 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-11), 7.70 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-4), 7.54 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-1), 7.47 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.7$ Hz, H-9), 7.22 (s, br, 1H, OH), 7.20 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.7$ Hz, H-2), 4.19 (s, 3H, OCH₃), 2.66 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz, H-14) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 169.7$ (C-5), 168.8 (C-7a), 137.7 (C-12), 136.9 (C-13a), 131.7 (C-7c), 129.0 (C-10), 126.3 (C-9), 125.7 (C-11a), 125.2 (C-4a), 124.9 (C-12b), 124.7 (C-3), 122.9 (C-2), 118.6 (C-4), 118.4 (C-11), 117.5 (C-12a), 117.1 (C-8), 113.8 (C-1), 110.6 (C-4b), 76.1 (C-4c), 61.6 (OCH₃), 25.8 (C-14) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 3422$ (w), 3395 (w), 3190 (w), 2924 (w), 2853 (w), 1741 (w), 1703 (s), 1668 (s), 1611 (w), 1533 (m), 1509 (m), 1437 (m), 1411 (m), 1357 (m), 1288 (m), 1252 (m), 1174 (m), 1131 (m), 1100 (s), 1017 (s), 927 (m), 876 (m), 855 (m), 800 (s), 744 (w), 712 (m), 671 (w), 643 (w), 591 (m), 536 (m), 471 (w), 449 (w), 422 (m), 391 (w) cm^{-1} .

HR-MS (APCI): m/z calcd. for C₂₁H₁₅Cl₂N₃O₄Na [M+Na]⁺: 466.0332; found: 466.0332.

4-Chloro-2-(2,2-dibromovinyl)mesylaniline (**220**)

Dibromide 219 [311.40]	1.00 eq	0.80 mmol	250 mg
Mesyl chloride [114.55; 1.48]	1.10 eq	0.88 mmol	0.07 mL
Pyridine [79.10; 0.98]	2.00 eq	1.61 mmol	0.13 mL

A solution of dibromide **219** (250 mg, 0.80 mmol, 1.00 eq) and pyridine (0.13 mL, 1.61 mmol, 2.00 eq) in CH₂Cl₂ (2 mL) was cooled to 0 °C and mesyl chloride (0.07 mL, 0.88 mmol, 1.10 eq) was added dropwise. The solution was allowed to warm up to ambient temperature and to stir for 4 h. The mixture was diluted with ethyl acetate (10 mL) and was washed with sat. NaHSO₄ solution (20 mL), sat. NaHCO₃ solution (20 mL) and brine (20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 4:1) on silica gel. Mesylated dibromide **220** was obtained as colourless crystals (313 mg, 0.80 mmol, quantitative).

TLC: R_f = 0.12 (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

mp: 171 °C (ethyl acetate).

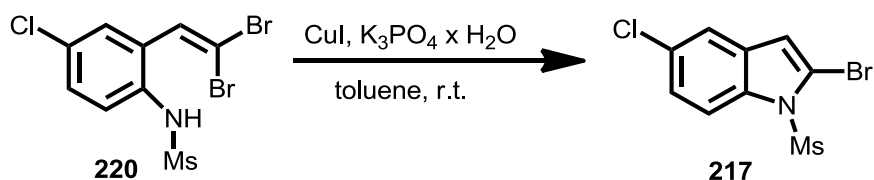
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H-6), 7.41-7.39 (m, 2H, H-3, H_{olefin.}), 7.36 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz, H-5), 6.35 (s, br, 1H, NH), 3.06 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 132.3 (C-1), 131.8 (CH=CBr₂), 131.3 (C-2), 130.4 (C-4), 130.0 (C-3), 129.7 (C-5), 123.6 (C-6), 97.2 (CBr₂), 40.3 (CH₃) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 3023$ (w), 2944 (w), 1598 (w), 1563 (w), 1472 (m), 1408 (m), 1345 (s), 1279 (w), 1245 (w), 1192 (w), 1159 (s), 1116 (m), 976 (m), 892 (s), 822 (m), 758 (s), 719 (w), 694 (w), 613 (w); 577 (w), 533 (s), 506 (s), 454 (m), 418 (m) cm^{-1} .

HR-MS (EI+): m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2\text{SBr}_2\text{Cl}$ $[\text{M}]^+$: 388.8331; found: 388.8306.

2-Bromo-5-chloro-1-(methylsulfonyl)-1*H*-indole (217)



Dibromide 220 [389.49]	1.00 eq	0.86 mmol	333 mg
CuI [190.44]	0.50 eq	0.43 mmol	81 mg
$\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [202.32]	2.00 eq	1.71 mmol	394 mg

Dibromide **220** (333 mg, 0.86 mmol, 1.00 eq), CuI (81 mg, 0.43 mmol, 0.50 eq) and $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (394 mg, 1.71 mmol, 2.00 eq) were filled in a Schlenk flask, evacuated and flushed with argon 3 times. Toluene (8 mL) was added and the mixture was stirred for 36 h. The solution was diluted with ethyl acetate (30 mL) and filtered through a pad of celite. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Bromoindole **217** was obtained as a white solid (252 mg, 0.82 mmol, 96%).

TLC: $R_f = 0.36$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

mp: 118 °C (ethyl acetate).

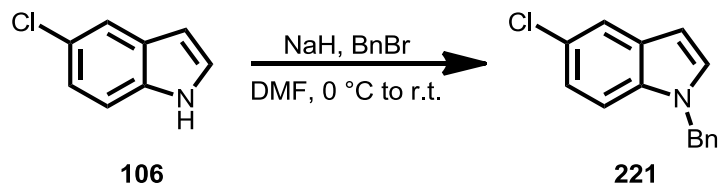
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.01 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H-7), 7.48 (d, 1H, J = 2.1 Hz, H-4), 7.27 (dd, 1H, J = 2.2, 9.0 Hz, H-6), 6.79 (s, 1H, H-3), 3.23 (s, 3H, SO_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ = 135.7 (C-7a), 130.6 (C-3a), 130.1 (C-5), 125.3 (C-6), 119.7 (C-4), 116.0 (C-7), 113.8 (C-3), 111.1 (C-2) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3125 (w), 3015 (w), 2928 (w), 1741 (w), 1602 (w), 1573 (w), 1524 (w), 1464 (w), 1434 (s), 1359 (s), 1327 (m), 1292 (w), 1267 (w), 1217 (m), 1193 (m), 1161 (s), 1128 (m), 1098 (s), 1069 (m), 1010 (s), 959 (s), 911 (m), 864 (m), 802 (s), 761 (s), 710 (m), 624 (w), 592 (w), 549 (s), 501 (s), 446 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrClINO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.8973; found: 329.8960.

1-Benzyl-5-chloro-1H-indole (221)



5-chloroindole [151.59]	1.00 eq	33.0 mmol	5.00 g
NaH (60% in mineral oil) [22.99]	1.20 eq	39.6 mmol	1.58 g
Benzyl bromide [171.04; 1.44]	1.20 eq	39.6 mmol	4.7 mL

To a suspension of NaH (60% in mineral oil, 1.58 g, 39.6 mmol, 1.20 eq) in DMF (45 mL) was added dropwise a solution of 5-chloro-1H-indole (5.00 g, 33.0 mmol, 1.00 eq) in DMF (45 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature and was stirred for 1 h. Benzyl bromide (4.7 mL, 39.6 mmol, 1.20 eq) dissolved in DMF (45 mL) was added dropwise via a syringe. The mixture was allowed to stir for 1.5 h. DMF was removed under reduced pressure by short path distillation. The residue was

dissolved in ethyl acetate (150 mL) and washed with water (2x 200 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x 150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane to *n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Bn-protected indole **221** was obtained as colourless crystals (7.94 g, 33.0 mmol, quantitative).

TLC: $R_f = 0.56$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

mp: 61 °C (ethyl acetate).

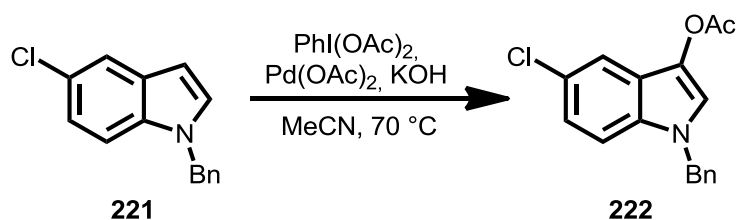
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59$ (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H-4), 7.31-7.22 (m, 3H, H-7, H-2'), 7.17-7.04 (m, 5H, H-6, H-2, H-3', H-4'), 6.47 (dd, 1H, $J = 0.7, 3.2$ Hz, H-3), 5.27 (s, 2H, CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.2$ (C-7a), 134.8 (C-3a), 129.9 (C-1'), 129.7 (C-2), 129.0 (2x C-2'), 127.9 (C-4'), 126.8 (2x C-3'), 125.1 (C-5), 122.1 (C-6), 120.5 (C-4), 110.9 (C-7), 101.5 (C-3), 50.5 (CH_2) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 3106$ (w), 3060 (w), 3028 (w), 2923 (w), 1849 (w), 1713 (w), 1501 (w), 1467 (m), 1441 (m), 1394 (w), 1356 (w), 1328 (w), 1289 (w), 1187 (m), 1094 (w), 1054 (m), 1024 (w), 964 (w), 900 (w), 866 (w), 789 (m), 756 (m), 719 (s), 690 (m), 595 (w), 560 (w), 474 (w), 448 (m), 420 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 242.0731; found: 242.0735.

1-Benzyl-5-chloro-1*H*-indol-3-yl acetate (**222**)



Indole 221 [241.72]	1.00 eq	19.7 mmol	4.77 g
(Diacetoxyiodo)benzene [322.09]	2.00 eq	39.5 mmol	12.7 g
Potassium hydroxide [56.11]	1.00 eq	19.7 mmol	1.11 g
Pd(OAc) ₂ [224.50]	0.075 eq	1.48 mmol	332 mg

Indole **221** (4.77 g, 19.7 mmol, 1.00 eq) was dissolved in acetonitrile (50 mL). (Diacetoxyiodo)benzene (12.7 g, 39.5 mmol, 2.00 eq), KOH (1.11 g, 19.7 mmol, 1.00 eq) and Pd(OAc)₂ (332 mg, 1.48 mmol, 7.5 mol%) were added and the mixture was heated to reflux for 4 h. Water (100 mL) was added and acetonitrile was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with ethyl acetate (3x 200 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ solution (100 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Indole **222** was obtained as a dark red solid (3.03 g, 10.1 mmol, 51%).

TLC: $R_f = 0.31$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

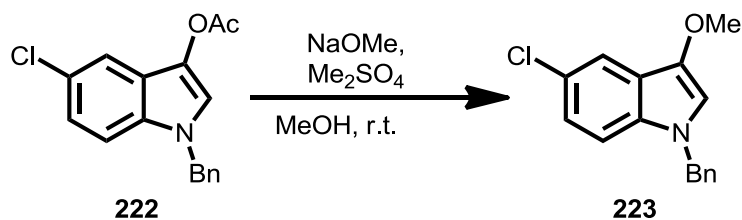
mp: 68 °C (ethyl acetate).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.55$ (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, H-4), 7.36 (s, 1H, H-2), 7.33-7.27 (m, 3H, H-7, H-2'), 7.17-7.10 (m, 4H, H-6, H-3', H-4'), 5.24 (s, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.5$ (C=O), 136.9 (C-7a), 131.8 (C-3a), 129.3 (C-1'), 129.0 (2x C-2'), 128.0 (C-4'), 126.9 (2x C-3'), 125.6 (C-5), 123.1 (C-6), 121.5 (C-3), 118.8 (C-2), 117.4 (C-4), 111.0 (C-7), 50.5 (CH₂), 21.0 (COCH₃) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 3065$ (w), 3033 (w), 2926 (w), 1744 (s), 1607 (w), 1553 (w), 1465 (m), 1361 (m), 1289 (m), 1205 (s), 1167 (m), 1117 (m), 1068 (m), 1033 (m), 959 (w), 898 (w), 842 (m), 792 (m), 730 (m), 696 (s), 664 (w), 608 (m), 549 (m), 464 (m), 422 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for C₁₇H₁₄ClNO₂ [M+Na]⁺: 322.0605; found: 322.0611.

1-Benzyl-5-chloro-3-methoxy-1*H*-indole (223)

Indole 222 [299.75]	1.00 eq	0.53 mmol	160 mg
NaOMe (0.21 M in Methanol) [54.02]	1.05 eq	0.56 mmol	2.7 mL
Dimethyl sulfate [126.13; 1.33]	60.0 eq	32.0 mmol	3.0 mL

Indole **222** (160 mg, 0.53 mmol, 1.00 eq) was dissolved in methanol (2.00 mL). NaOMe solution (0.21 M in methanol, 2.7 mL, 0.56 mmol, 1.05 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to stir for 15 min. Dimethyl sulfate (3.0 mL, 32.0 mmol, 60.0 eq) was added and the solution was stirred for 2 h. The reaction was quenched with NH₃ solution (10%, aq, 15 mL) at 0 °C, warmed up to ambient temperature and was allowed to stir for 30 min. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 12:1) on silica gel. Traces of dimethyl sulfate were removed by dissolving the product in toluene (20 mL) and removing the solvent under reduced pressure 5 times. Indole **223** was obtained as a green solid (127 mg, 0.47 mmol, 88%).

TLC: $R_f = 0.42$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

mp: 91 °C (ethyl acetate).

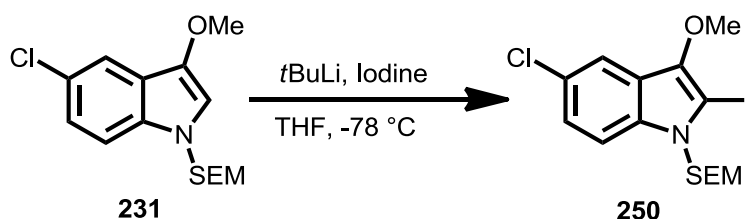
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 (t, 1H, J = 1.3 Hz, H-4), 7.15-7.05 (m, 3H, H-7, H-2'), 7.17-7.10 (m, 4H, H-6, H-3', H-4'), 6.43 (s, 1H, H-2), 4.99 (s, 2H, CH₂), 3.66 (s, 3H, OCH₃) ppm.

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): δ = 141.0 (C-7a), 137.5 (C-3a), 133.0 (C-1'), 128.9 (2x C-2'), 127.8 (C-4'), 126.8 (2x C-3'), 124.4 (C-5), 123.1 (C-6), 120.8 (C-3), 117.8 (C-4), 110.6 (C-7), 109.7 (C-2), 58.4 (OCH_3), 50.2 (CH_2) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 2930 (w), 1726 (w), 1608 (w), 1564 (m), 1472 (m), 1445 (m), 1367 (m), 1288 (m), 1219 (m), 1174 (m), 1133 (m), 1054 (m), 978 (m), 872 (w), 845 (m), 795 (m), 725 (s), 687 (m), 643 (m), 613 (m), 556 (w), 453 (m), 422 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ $[\text{M}]^+$: 271.0758; found: 271.0757.

5-Chloro-2-iodo-3-methoxy-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-indole (**261**)



Methoxyindole 231 [311.88]	1.00 eq	0.39 mmol	123 mg
<i>t</i> BuLi (1.7 M in <i>n</i> -pentane) [64.05]	1.50 eq	0.59 mmol	0.35 mL
Iodine [253.80]	1.20 eq	0.47 mmol	120 mg

Methoxyindole **231** (123 mg, 0.39 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (2.5 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. *t*BuLi solution (1.7 M in *n*-pentane, 0.35 mL, 0.59 mmol, 1.50 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to stir for 30 min. A solution of iodine (120 mg, 0.47 mmol, 1.20 eq) in THF (1.0 mL) was added and the solution was stirred for 30 min. The reaction was quenched with sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (5 mL) and was warmed up to ambient temperature. THF was evaporated under reduced pressure and the aqueous residue was extracted with ethyl acetate (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by

flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Iodoindole **261** was obtained as a yellow oil (137 mg, 0.31 mmol, 79%).

TLC: $R_f = 0.57$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

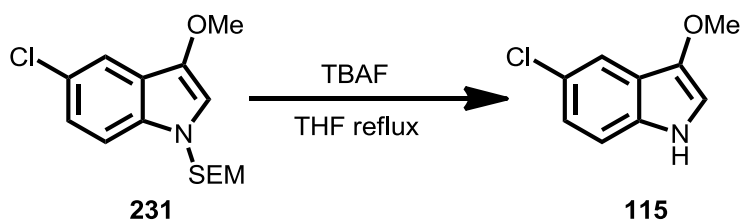
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.58$ (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-4), 7.38 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-7), 7.12 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, 8.8 Hz, H-6), 5.47 (s, 2H, NCH₂O), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.54-3.48 (m, 2H, OCH₂CH₂SiMe₃), 0.90-0.85 (m, 2H, CH₂SiMe₃), -0.06 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 142.7$ (C-3a), 135.1 (C-7a), 124.6 (C-3), 122.1 (C-6), 121.8 (C-5), 115.7 (C-4), 112.4 (C-7), 79.7 (C-2), 74.8 (NCH₂O), 65.2 (CH₂CH₂SiMe₃), 61.5 (OCH₃), 17.2 (CH₂SiMe₃), -1.4 (Si(CH₃)₃) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 2952$ (w), 2892 (w), 1544 (m), 1457 (m), 1439 (m), 1345 (m), 1292 (m), 1251 (m), 1226 (m), 1142 (m), 1072 (s), 974 (m), 919 (m), 855 (s), 832 (s), 794 (s), 756 (m), 693 (m), 616 (m), 576 (m), 421 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for C₁₄H₁₉ClINOSi [M+H]⁺: 408.0042; found: 408.0046.

5-Chloro-3-methoxy-1*H*-indole (115)



Indole 231 [311.88]	1.00 eq	0.64 mmol	200 mg
TBAF (1 M in THF) [261.46]	2.00 eq	1.28 mmol	1.3 mL

Indole **231** (200 mg, 0.64 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (1 mL). TBAF solution (1 M in THF, 1.28 mL, 1.3 mmol, 2.00 eq) was added and the mixture was heated to reflux for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in ethyl acetate. The mixture was washed with water (20 mL) and sat. ammonium chloride solution (25 mL). The combined aqueous layers were extracted with ethyl acetate (3x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Deprotected indole **115** was obtained as a brown solid (86 mg, 0.47 mmol, 74%).

TLC: R_f = 0.16 (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

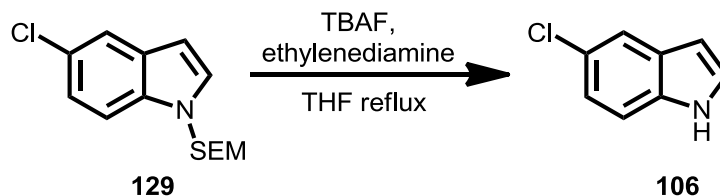
mp: 76 °C (ethyl acetate).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H-4), 7.48 (s, br, 1H, NH), 7.19 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H-7), 7.13 (dd, 1H, J = 1.9, 8.7 Hz, H-6), 6.71 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H-2), 3.88 (s, 3H, OCH₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 141.9 (C-7a), 132.9 (C-3a), 124.8 (C-5), 123.3 (C-6), 120.7 (C-3), 117.7 (C-4), 112.3 (C-7), 105.6 (C-2), 58.3 (OCH₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3373 (m), 3334 (m), 2995 (w), 2937 (w), 2827 (w), 1710 (w), 1618 (w), 1582 (m), 1558 (m), 1509 (w), 1457 (s), 1347 (w), 1278 (m), 1233 (s), 1111 (m), 1090 (m), 1055 (m), 989 (m), 889 (m), 793 (m), 750 (s), 732 (m), 638 (s), 601 (s), 514 (m), 415 (m) cm⁻¹.

HR-MS (EI): m/z calcd. for C₉H₈ClNO [M]⁺: 181.0300; found: 181.0294.

5-Chloro-1*H*-indole (106)

Indole 129 [281.85]	1.00 eq	0.41 mmol	116 mg
TBAF (1 M in THF) [261.46]	6.00 eq	2.47 mmol	2.5 mL
Ethylenediamine [60.10; 0.90]	1.50 eq	0.62 mmol	0.05 mL

To a solution of indole **129** (116 mg, 0.41 mmol, 1.00 eq) in THF (5 mL) was added TBAF solution (1 M in THF, 2.5 mL, 2.47 mmol, 6.00 eq) and ethylene diamine (0.05 mL, 0.62 mmol, 1.50 eq). The reaction mixture was heated to reflux for 48 h. The reaction was quenched with aqueous HCl solution (10% aq, 20 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 50 mL). The combined organic layers were washed with sat. NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. Indole **106** was obtained as a brown oil (58 mg, 0.38 mmol, 93%).

TLC: $R_f = 0.33$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

mp: 72 °C (ethyl acetate).

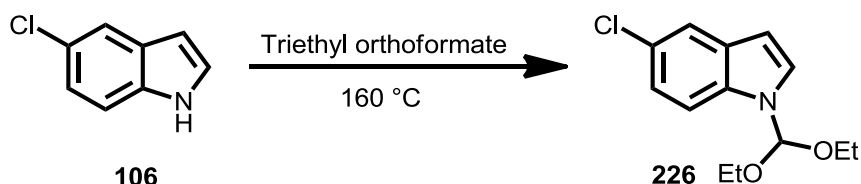
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.44 (s, br, 1H, *NH*); 7.61 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H-4), 7.31 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-7), 7.23 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, 3.0 Hz, H-2), 7.14 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, 8.6 Hz, H-6) 6.50 (s, br, 1H, H-3), ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 134.3 (7a-C), 129.1 (3a-C), 125.7 (2-C), 125.6 (5-C), 122.4 (6-C), 120.2 (4-C), 112.1 (7-C), 102.5 (3-C) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3381 (m), 1718 (w), 1592 (w), 1560 (w), 1497 (w), 1446 (w), 1411 (m), 1337 (w), 1308 (w), 1267 (w), 1237 (w), 1186 (w), 1125 (w), 1092 (m), 1055 (m), 912 (w), 877 (s), 799 (m), 758 (s), 730 (s), 679 (m), 620 (m), 583 (s), 502 (s), 423 (s) cm⁻¹.

HR-MS (EI): m/z calcd. for C_8H_6NCl $[M]^+$: 151.0189; found: 151.0194.

5-Chloro-1-(diethoxymethyl)-1*H*-indole (226)



5-Chloroindole [151.59]	1.00 eq	19.8 mmol	3.00 g
Triethyl orthoformate [148.20; 0.90]	10.0 eq	198 mmol	32.5 mL

5-Chloro-1*H*-indole (**106**) (3.00 g, 19.8 mmol, 1.00 eq) was dissolved in triethyl orthoformate (32.5 mL, 198 mmol, 10.0 eq) and was heated to 160 °C for 9 d. Triethyl orthoformate was removed by short path distillation and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. DEM-protected indole **226** was obtained as orange oil (1.18 g, 4.65 mmol, 23%).

TLC: R_f = 0.58 (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

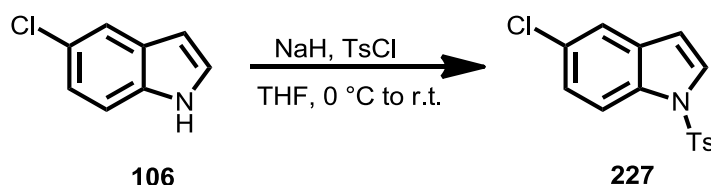
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.57 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-4), 7.51 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H-7), 7.39 (d, 1H, J = 3.4 Hz, H-2), 7.16 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz, H-6), 6.45 (dd, 1H, J = 3.4, 0.7 Hz, H-3), 6.21 (s, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 3.56 (dq, 4H, J = 7.1, 4.7 Hz, $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.22 (t, 6H, J = 7.1 Hz, $\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ = 133.3 (C-7a), 130.5 (C-3a), 126.3 (C-2), 126.1 (C-5), 122.5 (C-6), 120.4 (C-4), 112.3 (C-7), 102.3 (C-3), 102.1 ($\text{CH}(\text{OEt})_2$), 61.2 ($\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 14.9 ($\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 2978$ (w), 2893 (w), 1716 (m), 1569 (w), 1512 (w), 1455 (s), 1415 (m), 1378 (m), 1324 (m), 1267 (m), 1218 (m), 1191 (m), 1108 (m), 1057 (s), 906 (m), 866 (m), 804 (s), 760 (s), 719 (s), 604 (m), 514 (w), 454 (w), 421 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 276.0762; found: 276.0769.

5-Chloro-1-tosyl-1*H*-indole (227)



5-Chloroindole [151.59]	1.00 eq	6.60 mmol	1.00 g
NaH (60% in mineral oil) [23.99]	1.10 eq	7.26 mmol	290 mg
Tosyl chloride [190.64]	1.10 eq	7.26 mmol	1.38 g

To a suspension of NaH (60% in mineral oil, 290 mg, 7.26 mmol, 1.10 eq) in THF (25.0 mL) was added dropwise a solution of 5-chloro-1*H*-indole (1.00 g, 6.60 mmol, 1.00 eq) in THF (25.0 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm up to ambient temperature, was stirred for 30 min and cooled to 0 °C again. Tosyl chloride (1.38 g, 7.26 mmol, 1.10 eq) was added. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and to stir for 1 h. Sat. NH_4Cl solution (50 mL) was added and THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with ethyl acetate (3x 150 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 19:1) on silica gel. SEM-protected indole **227** was obtained as colourless crystalline solid (1.92 g, 6.28 mmol, 95%).

TLC: $R_f = 0.35$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

mp: 85 °C (ethyl acetate).

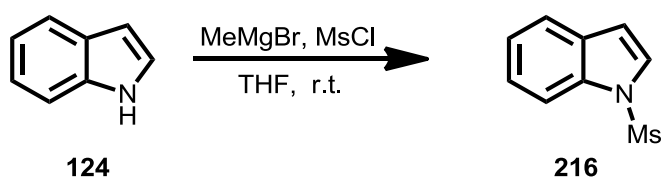
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-7), 7.74 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-2'), 7.58 (d, 1H, J = 3.7 Hz, H-2), 7.49 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-4), 7.28-7.22 (m, 4H, H-3', H-4', H-5), 6.59 (dd, 1H, J = 0.7, 3.7 Hz, H-3), 2.35 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 145.4 (C-4'), 135.2 (C-7a), 133.3 (C-3a), 132.1 (C-5), 130.1 (2C, C-3'), 129.3 (C-1'), 127.9 (C-2), 126.9 (2C, C-2'), 125.0 (C-6), 121.1 (C-4), 114.7 (C-7), 108.5 (C-3), 21.7 (CH₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3139 (w), 1594 (w), 1491 (w), 1439 (m), 1366 (s), 1284 (w), 1247 (w), 1166 (s), 1124 (s), 1085 (m), 991 (m), 872 (m), 806 (m), 764 (m), 717 (s), 665 (s), 577 (s), 533 (s), 420 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for C₁₅H₁₂ClNOS [M+Na]⁺: 328.0169; found: 328.0175.

1-(Methylsulfonyl)-1H-indole (216)



1H-indole [117.15]	1.00 eq	8.54 mmol	1.00 g
MeMgBr (3 M in Et ₂ O) [119.26]	1.10 eq	9.39 mmol	3.10 mL
Mesyl chloride [114.55; 1.48]	1.00 eq	8.54 mmol	0.66 mL

1H-indole (1.00 g, 8.54 mmol, 1.00 eq) were dissolved in THF (60 mL) and MeMgBr solution (3 M in Et₂O, 3.10 mL, 9.39 mmol, 1.10 eq) were added dropwise at ambient temperature. The solution was allowed to stir for 1 h and mesyl chloride (0.66 mL, 8.54 mmol, 1.00 eq) was added. The solution was allowed to stir for 18 h and was quenched with sat. NaHCO₃ solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂

(2x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1) on silica gel. Mesyl-protected indole **216** was obtained as light red oil (1.00 g, 5.12 mmol, 60%).

TLC: $R_f = 0.74$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1).

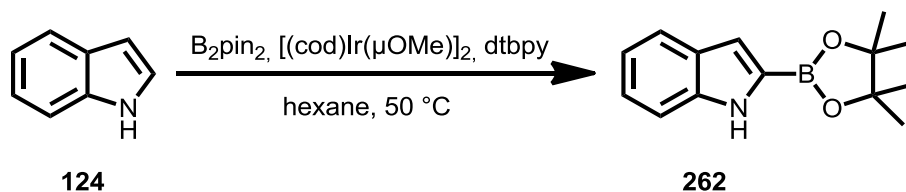
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92$ (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-7), 7.63 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-4), 7.45 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz, H-2), 7.41-7.35 (m, 1H, H-6), 7.36-7.28 (m, 1H, H-5), 6.72 (dd, 1H, $J = 0.7, 3.7$ Hz, H-3), 3.10 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.0$ (C-7a), 130.9 (C-3a), 126.2 (C-2), 125.0 (C-6), 123.7 (C-5), 121.8 (C-4), 113.1 (C-7), 109.0 (C-3), 40.8 (CH_3) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 3144$ (w), 3020 (w), 2931 (w), 1604 (w), 1529 (w), 1472 (m), 1445 (w), 1356 (s), 1262 (m), 1202 (w), 1164 (s), 1126 (s), 1082 (w), 1000 (m), 956 (m), 878 (w), 773 (s), 747 (s), 720 (s), 646 (m), 569 (m), 537 (s), 504 (s), 478 (m), 420 (m) cm^{-1} .

HR-MS (APCI): m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 196.0425; found: 196.0427.

2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indole (**262**)



1 <i>H</i> -indole [117.15]	1.00 eq	17.1 mmol	2.00 g
[(cod)Ir(μ OMe) ₂] ₂ [662.44]	2.50 mol%	0.04 mmol	28.0 mg
dtbpy [268.40]	5.00 mol%	0.09 mmol	23.0 mg
B ₂ pin ₂ [253.94]	0.53 eq	9.05 mmol	2.30 g

Ir-catalyst (28.0 mg, 0.04 mmol, 2.50 mol%) and dtbpy ligand (23.0 mg, 0.09 mmol, 5.00 mol%) were dissolved in hexane (30 mL) and B₂pin₂ (2.30 g, 9.05 mmol, 0.53 eq) were added. The mixture was heated to 50 °C and was allowed to stir for 15 min. 1*H*-indole (2.00 g, 17.1 mmol, 1.00 eq) was added and the mixture was stirred at 50 °C for 2 h. After cooling down to ambient temperature the solution was quenched with water (25 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by short path distillation (6 mbar, 250 °C). Boronic ester **262** was obtained as light brown crystals (4.10 g, 16.9 mmol, 99%).

TLC: R_f = 0.42 (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

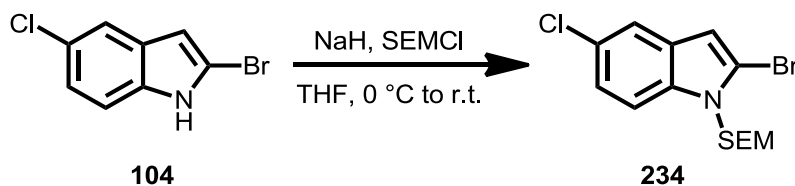
mp: 83 °C (hexane).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.72 (s, br, 1H, *NH*), 7.72 (dd, 1H, J = 7.9, 0.7 Hz, H-7), 7.41 (dd, 1H, J = 8.2, 0.8 Hz, H-4), 7.27 (ddd, 1H, J = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, H-5), 7.19 (dd, 1H, J = 2.0, 0.9 Hz, H-3), 7.14 (ddd, 1H, J = 7.9, 7.1, 1.0 Hz, H-6), 1.40 (s, 12H, OC(CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 138.4 (C-7a), 128.4 (C-3a), 123.7 (C-5), 121.7 (C-4), 119.9 (C-6) 114.0 (C-7), 111.4 (C-3), 84.3 (2C, OCM₂) 24.9 (4C, CH₃) ppm.
(C-B(OR₂)₂ could not be detected).

FT-IR: (neat): ν = 3414 (m), 3059 (w), 2976 (m), 1615 (w), 1579 (w), 1537 (s), 1453 (m), 1369 (m), 1303 (s), 1251 (s), 1191 (w), 1131 (s), 1004 (w), 963 (m), 894 (w), 849 (m), 813 (m), 747 (m), 703 (s), 555 (m), 521 (m), 459 (m), 431 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for C₁₄H₁₈BNO₂ [M+H]⁺: 244.1506; found: 244.1511.

2-Bromo-5-chloro-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-indole (234)

Bromoindole 104 [230.49]	1.00 eq	1.10 mmol	253 mg
NaH (60% in mineral oil) [23.99]	1.10 eq	1.21 mmol	75.0 mg
SEM chloride [166.72; 0.942]	1.10 eq	1.21 mmol	0.21 mL

To a suspension of NaH (60% in mineral oil, 75.0 mg, 1.21 mmol, 1.10 eq) in THF (5.00 mL) was added dropwise a solution of Bromoindole **104** (253 mg, 1.10 mmol, 1.00 eq) in THF (5.00 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature, was stirred for 30 min and cooled to 0 °C again. SEM chloride (0.21 mL, 1.21 mmol, 1.10 eq) was added dropwise via a syringe. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stir for 18 h. Water (50 mL) was added and THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with ethyl acetate (3x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. SEM-protected indole **234** was obtained as yellow oil (422 mg, 1.10 mmol, quantitative).

TLC: R_f = 0.58 (*n*-pentane/ ethyl acetate 19:1).

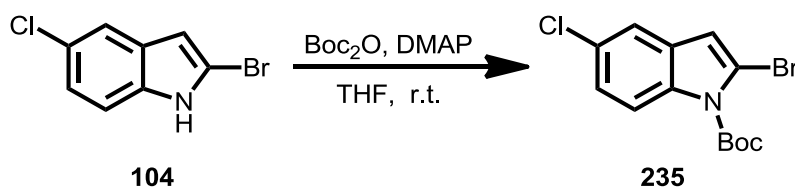
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-4), 7.37 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H-7), 7.17 (dd, 1H, J = 8.7, 2.0 Hz, H-6), 6.55 (s, 1H, H-3), 5.53 (s, 2H, NCH₂O), 3.56-3.50 (m, 2H, CH₂CH₂SiMe₃), 0.92-0.86 (m, 2H, CH₂SiMe₃), -0.05 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 135.5 (C-7a), 129.4 (C-3a), 126.8 (C-5), 122.7 (C-6), 119.3 (C-4), 114.6 (C-2), 111.3 (C-7), 105.3 (C-3), 73.6 (NCH₂O), 66.1 (CH₂CH₂SiMe₃), 17.9 (CH₂SiMe₃), -1.3 (Si(CH₃)₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 2952 (w), 2893 (w), 1729 (w), 1611 (w), 1570 (w), 1504 (w), 1442 (s), 1378 (m), 1322 (m), 1282 (w), 1249 (m), 1213 (w), 1157 (m), 1068 (s), 970 (w), 9916 (m), 856 (s), 833 (s), 793 (m), 759 (s), 692 (m), 664 (m), 610 (m), 583 (m), 511 (w), 424 (m) cm^{-1} .

HR-MS (APCI): m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrNOSiCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.0153; found: 362.0159.

***tert*-Butyl 2-bromo-5-chloro-1*H*-indole-1-carboxylate (**235**)**



Bromoindole 104 [230.49]	1.00 eq	0.87 mmol	200 mg
Boc anhydride [218.25]	2.00 eq	1.74 mmol	379 mg
DMAP [122.17]	1.50 eq	1.30 mmol	159 mg

Bromoindole **104** (200 mg, 0.87 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (8.00 mL) and Boc anhydride (379 mg, 1.74 mmol, 2.00 eq) and DMAP (159 mg, 1.30 mmol, 1.50 eq) were added. After stirring for 2 h at ambient temperature water (20 mL) was added and THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with ethyl acetate (3x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Boc-protected indole **235** was obtained as light yellow crystals (263 mg, 0.80 mmol, 92%).

TLC: R_f = 0.56 (*n*-pentane/ ethyl acetate 19:1).

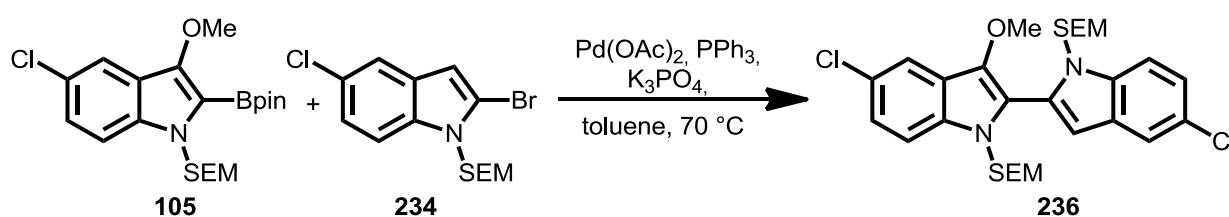
mp: 36 °C (ethyl acetate).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (d, 1H, J = 8.9 Hz, H-7), 7.43 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-4), 7.22 (dd, 1H, J = 9.0, 2.1 Hz, H-6), 6.68 (s, 1H, H-3), 1.70 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3126 (w), 2980 (w), 2934 (w), 1738 (s), 1604 (w), 1576 (w), 1522 (w), 1437 (s), 1393 (s), 1346 (s), 1314 (s), 1249 (m), 1196 (m), 1155 (s), 1134 (s), 1070 (m), 1048 (m), 918 (m), 867 (m), 843 (m), 798 (s), 762 (m), 696 (m), 633 (m), 603 (w), 579 (m), 545 (w), 496 (w), 544 (m), 424 (m) cm⁻¹.

HR-MS (EI): m/z calcd. for C₁₃H₁₃BrClNO₂ [M]⁺: 328.9818; found: 328.9809.

5,5'-Dichloro-1,1'-bis((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2,2'-biindole (236)^[86]



Bromoindole 234 [360.75]	1.00 eq	0.16 mmol	72 mg
Boronic ester 105 [437.48]	1.00 eq	0.16 mmol	56 mg
Pd(OAc) ₂ [224.50]	1.00 eq	0.16 mmol	35 mg
PPh ₃ [262.28]	4.00 eq	0.62 mmol	164 mg
K ₃ PO ₄ [229.20]	5.00 eq	0.78 mmol	208 mg

To a solution of bromoindole **234** (72 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) and boronic ester **105** (56 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) in toluene (1.5 mL) was added K₃PO₄ (208 mg, 0.78 mmol, 5.00 eq). The catalyst was freshly prepared by adding PPh₃ (164 mg, 0.62 mmol, 4.00 eq) to a solution of Pd(OAc)₂ (35 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) in toluene (1.0 mL) and allow the mixture to stir for 15 min. The catalyst solution was added to the reaction mixture and was heated to 55 °C. After 2 h the reaction was quenched with sat. ammonium chloride solution (5 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 10 mL). The combined organic layers were

dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 19:1) on silica gel. Biindole **236** was obtained as a yellow oil (27 mg, 0.05 mmol, 29%).

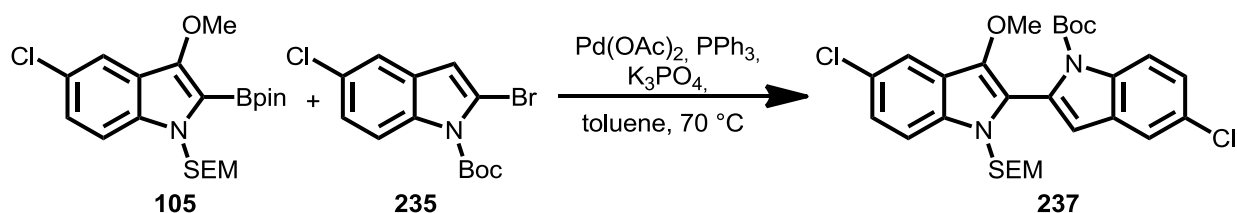
TLC: $R_f = 0.51$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68$ (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-4'), 7.64 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-4), 7.50 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-7'), 7.41 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-7), 7.28-7.27 (m, 1H, H-6'), 7.26-7.24 (m, 1H, H-6), 6.72 (d, 1H, $J = 0.7$ Hz, H-3'), 5.37 (s, 2H, NCH_2O), 5.27-5.13 (m, 2H, NCH_2O), 3.76 (s, 3H, COCH_3), 3.47-3.40 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), 3.28-3.23 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), 0.87-0.81 (m, 2H, CH_2SiMe_3), 0.75-0.70 (m, 2H, CH_2SiMe_3), -0.05 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -0.01 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.7$ (C-3), 136.1 (C-7a'), 133.8 (C-7a), 129.6 (C-2 or C-2'), 129.2 (C-3a'), 126.6 (C-5'), 126.1 (C-3a), 124.1 (C-6), 123.5 (C-6'), 122.0 (C-5), 120.4 (C-4'), 118.3 (C-2 or C-2'), 118.0 (C-4), 112.1 (C-7), 111.7 (C-7'), 107.1 (C-3'), 73.8 (NCH_2O), 73.2 (NCH_2O), 66.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), 66.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), 61.6 (OCH_3), 18.1 (CH_2SiMe_3), 18.0 (CH_2SiMe_3), -1.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -1.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

HR-MS (APCI): m/z calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 591.2027; found: 591.2027.

***tert*-Butyl 5,5'-dichloro-1'-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-[2,2'-biindole]-1-carboxylate (**237**)**^[86]



Bromoindole 235 [330.60]	1.00 eq	0.10 mmol	32 mg
Boronic ester 105 [437.48]	1.00 eq	0.10 mmol	44 mg
Pd(OAc) ₂ [224.50]	1.00 eq	0.10 mmol	22 mg
PPh ₃ [262.28]	4.00 eq	0.38 mmol	100 mg
K ₃ PO ₄ [229.20]	5.00 eq	0.48 mmol	127 mg

To a solution of bromoindole **235** (32 mg, 0.1 mmol, 1.00 eq) and boronic ester **105** (44 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq) in toluene (1.5 mL) was added K₃PO₄ (127 mg, 0.48 mmol, 5.00 eq). The catalyst was freshly prepared by adding PPh₃ (100 mg, 0.38 mmol, 4.00 eq) to a solution of Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq) in toluene (1.0 mL) and allow the mixture to stir for 15 min. The catalyst solution was added to the reaction mixture and was heated to 55 °C. After 4 h the reaction was quenched with sat. ammonium chloride solution (5 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 19:1) on silica gel. Biindole **237** was obtained as a light yellow oil (11 mg, 0.02 mmol, 21%).

TLC: R_f = 0.55 (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

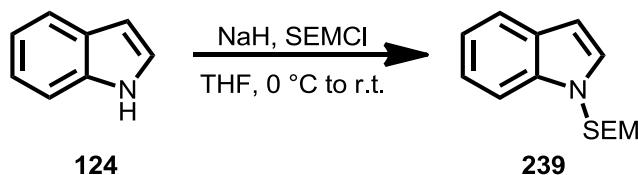
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 (d, 1H, J = 8.9 Hz, H-7'), 7.64 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-4'), 7.58 (d, 1H, J = 2.1 Hz, H-4), 7.39 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H-7), 7.35 (dd, 1H, J = 2.1, 8.9 Hz, H-6'), 7.22 (dd, 1H, J = 2.1, 8.8 Hz, H-6), 6.76 (s, 1H, H-3'), 5.41-5.03 (m, 2H, NCH₂O), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.39-3.27 (m, 2H, OCH₂CH₂SiMe₃), 1.22 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 0.78-0.73 (m, 2H, CH₂SiMe₃), 0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 149.5 (C=O), 138.7 (C-7a), 135.8 (C-7a'), 133.0 (C-3a), 129.9 (C-5'), 128.9 (C-3a'), 128.4 (C-2 or C-2'), 125.9 (C-3), 125.6 (C-6'), 123.8 (C-6), 122.0 (C-5), 120.5 (C-4'), 120.3 (C-2 or C-2'), 117.8 (C-4), 117.0 (C-7'), 114.0 (C-3'), 111.5 (C-7), 84.3 (OC(CH₃)₃), 73.6 (NCH₂O), 66.0 (CH₂CH₂SiMe₃), 61.6 (OCH₃), 27.8 (OC(CH₃)₃), 17.9 (CH₂SiMe₃), -1.3 (Si(CH₃)₃) ppm.

HR-MS (APCI): m/z calcd. for $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_4Si$ $[M+H]^+$: 561.1738; found: 561.1741.

8.3 Synthesis of cladoniamide F

1-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-indole (**239**)



1 <i>H</i> -indole [117.15]	1.00 eq	21.3 mmol	2.50 g
NaH (60% in mineral oil) [23.99]	1.10 eq	23.5 mmol	938 mg
SEM chloride [166.72; 0.942]	1.10 eq	23.5 mmol	4.15 mL

To a suspension of NaH (60% in mineral oil, 938 mg, 23.5 mmol, 1.10 eq) in THF (50.0 mL) was added dropwise a solution 1*H*-indole (2.50 g, 21.3 mmol, 1.00 eq) in THF (50.0 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature, was stirred for 30 min and cooled to 0 °C again. SEM chloride (4.15 mL, 23.5 mmol, 1.10 eq) was added dropwise via a syringe. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and stir for 18 h. Water (100 mL) was added and THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with ethyl acetate (3x 150 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 19:1) on silica gel. SEM-protected indole **239** was obtained as colourless oil (5.00 g, 20.2 mmol, 95%).

TLC: R_f = 0.54 (*n*-pentane/ ethyl acetate 19:1).

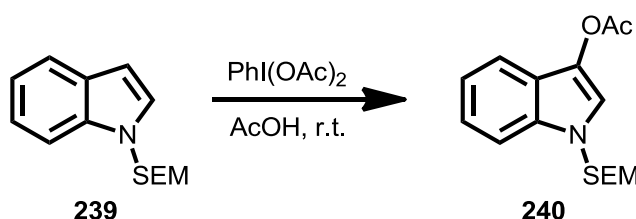
1H -NMR: (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-4), 7.52 (dd, 1H, J = 0.7 Hz, 8.2 Hz, H-7), 7.29-7.23 (m, 1H, H-6), 7.19-7.13 (m, 2H, H-2, H-5), 6.55 (dd, 1H, J = 0.7, 3.2 Hz, H-3), 5.50 (s, 2H, NCH_2O), 3.52-3.46 (m, 2H, $CH_2CH_2SiMe_3$), 0.93-0.88 (m, 2H, CH_2SiMe_3), -0.04 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$) ppm.

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 136.5 (C-7a), 129.2 (C-3a), 128.1 (C-2), 122.2 (C-6), 121.1 (C-5), 120.3 (C-4), 110.1 (C-7), 102.6 (C-3), 75.7 (NCH_2O), 65.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), 17.9 (CH_2SiMe_3), -1.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 2952 (w), 2891 (w), 1516 (w), 1460 (m), 1401 (w), 1356 (w), 1305(m), 1248(m), 1223(m), 1201(m), 1133 (w), 1071(s), 1017w, 970 (w), 920 (m), 855 (s), 832 (s), 737 (s), 695 (m), 667(w), 626(w), 578(w), 463(w), 424(m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248.1465; found: 248.1467.

1-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-indol-3-yl acetate (240**)**



SEM-indole 239 [247.41]	1.00 eq	10.5 mmol	2.60 g
(diacetoxyiodo)benzene [322.09]	1.20 eq	12.6 mmol	4.06 g
Acetic acid [60.05; 1.05]	16.6 eq	175 mmol	10.0 mL

1-SEM-1*H*-indole **239** (2.60 g, 10.5 mmol, 1.00 eq) was dissolved in acetic acid (10.0 mL). Diacetoxyiodobenzene (4.06 g, 12.6 mmol, 1.20 eq) was added and the mixture was allowed to stir for 30 min. Acetic acid was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Indole **240** was obtained as dark red oil (1.61 g, 5.27 mmol, 50%).

TLC: R_f = 0.52 (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

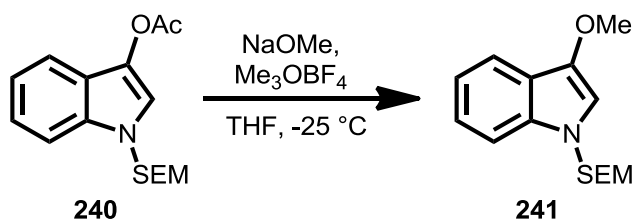
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H-4), 7.47 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-7), 7.41(s, 1H, H-2), 7.28-7.25(m, 2H, H-6), 7.18-7.15 (m, 1H, H-5), 5.44 (s, 2H, NCH₂O), 3.50-3.47 (m, 2H, CH₂CH₂SiMe₃), 2.36 (s, 3H, COCH₃), 0.90-0.87 (m, 2H, CH₂SiMe₃), -0.05 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.5 (C=O), 133.6 (C-7a), 130.4 (C-3a), 123.1 (C-6), 121.1 (C-3), 120.3 (C-5), 117.8 (C-2), 117.0 (C-4), 110.2 (C-7), 75.9 (NCH₂O), 66.0 (CH₂CH₂SiMe₃), 21.1 (COCH₃), 17.9 (CH₂SiMe₃), -1.3 (Si(CH₃)₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3056 (w), 2953 (w), 2892 (w), 1749 (m), 1615 (w), 1555 (w), 1463 (m), 1417 (w), 1349 (m), 1244 (m), 1209 (s), 1158 (m), 1125 (m), 1073 (s), 1019 (m), 971 (w), 921 (m), 893 (m), 856 (s), 834 (s), 737 (s), 599 (w), 565 (w), 539 (m), 498 (w), 424 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for C₁₆H₂₃NO₃Si [M+Na]⁺: 328.1339; found: 328.1342.

3-Methoxy-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indole (241)



Indole 240 [281.85]	1.00 eq	1.93 mmol	588 mg
NaOMe (1 M in Methanol) [54.02]	1.10 eq	2.12 mmol	2.10 mL
Me ₃ OBF ₄ [147.91]	1.50 eq	2.89 mmol	427 mg

Indole **240** (588 mg, 1.93 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (15.0 mL) and cooled to -25 °C. NaOMe solution (1 M in methanol, 2.10 mL, 2.12 mmol, 1.10 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to stir for 15 min. Me₃OBF₄ (427 mg, 2.89 mmol, 1.50 eq) was added and stirred for 3 h. The reaction was quenched with conc. NH₃ (25% aq, 20 mL) at

-25 °C and warmed up to ambient temperature. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (4x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl ether 19:1) on silica gel. Indole **241** was obtained as yellow oil (436 mg, 1.57 mmol, 82%).

TLC: $R_f = 0.54$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

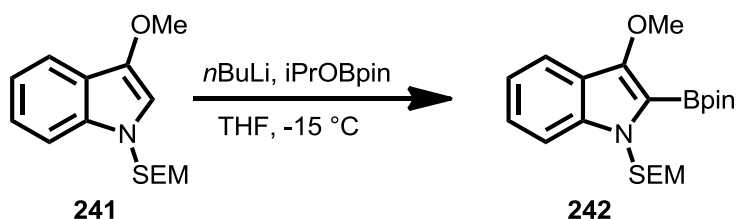
^1H -NMR: (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.50\text{--}7.48$ (m, 1H, H-4), 7.47-7.46 (m, 1H, H-7), 7.19-7.14 (m, 1H, H-6), 7.04 (s, 1H, H-2), 7.04-6.98 (m, 1H, H-5), 5.44 (s, 2H, NCH_2O), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.45-3.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), 0.83-0.77 (m, 2H, CH_2SiMe_3), -0.09 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

^{13}C -NMR: (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 140.8$ (C-7a), 134.3 (C-3a), 122.4 (C-6), 119.7 (C-3), 118.8 (C-5), 117.4 (C-2), 110.0 (C-4), 108.7 (C-7), 74.6 (NCH_2O), 64.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), 57.6 (OCH_3), 17.1 (CH_2SiMe_3), -1.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 2951$ (w), 2895 (w), 1614 (w), 1587 (w), 1352 (m), 1322 (m), 1235 (m), 1161 (w), 1133 (w), 1075 (s), 1018 (m), 982 (w), 921 (m), 833 (s), 730 (s), 689 (m), 662 (m), 612 (w), 573 (w), 423 (m) cm^{-1} .

HR-MS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si}$ [M] $^+$: 277.1498; found: 277.1487.

3-Methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indole (242**)**



Indole 241 [277.43]	1.00 eq	0.47 mmol	130 mg
<i>n</i> BuLi (1.6 M in <i>n</i> -pentane) [54.02]	2.00 eq	0.94 mmol	0.59 mL
iPrOBpin [186.06; 0.913]	5.00 eq	2.34 mmol	0.48 mL

Indole **241** (130 mg, 0.47 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (3.00 mL) and cooled to -78 °C. *n*BuLi solution (1.6 M in *n*-pentane, 0.59 mL, 0.94 mmol, 2.00 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to warm up to -15 °C and stir for 30 min. A solution of 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (0.48 mL, 2.34 mmol, 5.00 eq) in THF (1.00 mL) was added and the solution was stirred for 30 min. The reaction was quenched with water (10 mL) and was and warmed up to ambient temperature. THF was evaporated under reduced pressure and the aqueous residue was extracted with diethyl ether (3x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/MTBE 9:1) on silica gel. Boronic ester **242** was obtained as light yellow oil (166 mg, 0.41 mmol, 88%).

TLC: R_f = 0.54 (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.59 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H-4), 7.53 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-7), 7.24 (ddd, 1H, *J* = 1.2, 6.9, 8.3 Hz, H-6), 7.05 (ddd, 1H, *J* = 0.8, 7.0, 7.9 Hz, H-5), 5.68 (s, 2H, NCH₂O), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.39-3.34 (m, 2H, CH₂CH₂SiMe₃), 1.32 (s, 12H, 2x C(CH₃)₂), 0.77-0.72 (m, 2H, CH₂SiMe₃), -0.12 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm.

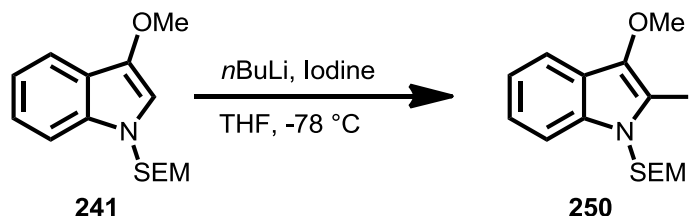
^{13}C -NMR: (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 151.7 (C-7a), 137.7 (C-3a), 124.2 (C-6), 120.7 (C-3), 119.4 (C-5), 118.4 (C-4), 110.9 (C-7), 83.3 (2x C(CH₃)₂), 73.6 (NCH₂O), 64.5 (CH₂CH₂SiMe₃), 62.3 (OCH₃), 24.5 (2x C(CH₃)₂), 17.3 (CH₂SiMe₃), -1.5 (Si(CH₃)₃) ppm.
(C-B(OR)₂ could not be detected).

^{11}B -NMR: (160 MHz, DMSO- d_6): δ = 35.9 ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3212 (w, br), 2952 (w, br), 1731 (w), 1612 (m), 1577 (m), 1535 (m), 1454 (m), 1413 (m), 1334 (s), 1303 (m), 1256 (m), 1226 (m), 1132 (s), 1065 (s), 971 (m), 925 (m), 834 (s), 744 (s), 711 (m), 667 (m), 574 (m), 543 (m), 430 (w) cm^{-1} .

HR-MS (APCI): m/z calcd. for C₂₁H₃₄BNO₄Si [M+Na]⁺: 426.2247; found: 426.2234.

2-Iodo-3-methoxy-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indole (250)



Methoxyindole 241 [277.43]	1.00 eq	0.26 mmol	73.0 mg
$n\text{BuLi}$ (2.5 M in n -pentane) [64.06]	2.00 eq	0.53 mmol	0.21 mL
Iodine [253.80]	2.00 eq	0.53 mmol	134 mg

Methoxyindole **241** (78.0 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (3.00 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. $n\text{BuLi}$ solution (2.5 M in n -pentane, 0.21 mL, 0.53 mmol, 2.00 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to stir for 30 min. A solution of iodine (134 mg, 0.53 mmol, 2.00 eq) in THF (1.00 mL) was added and the solution was stirred for 30 min. The reaction was quenched with sat. Na₂S₂O₃ solution (10 mL) and was warmed up to ambient temperature. THF was evaporated under reduced pressure and the aqueous residue

was extracted with ethyl acetate (3x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Iodoindole **2** was obtained as yellow oil (30.0 mg, 0.07 mmol, 28%).

TLC: $R_f = 0.75$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

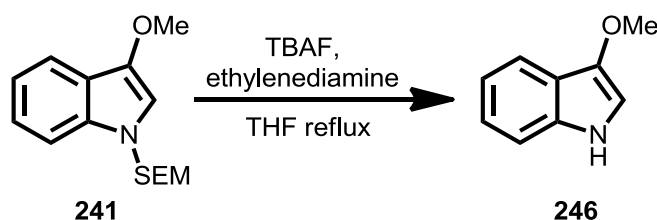
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47$ (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-4), 7.62 (ddd, 1H, $J = 7.6, 1.3, 0.7$ Hz, H-7), 7.19 (m, 1H, H-6), 7.12 (m, 1H, H-5), 5.50 (s, 2H, NCH_2O), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 3.57-3.52 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), 0.93-0.87 (m, 2H, CH_2SiMe_3), -0.04 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.3$ (C-3a), 137.4 (C-7a), 122.8 (C-6), 121.8 (C-3), 120.1 (C-5), 117.3 (C-4), 110.6 (C-7), 75.5 (NCH_2O), 74.4 (C-2), 66.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), 62.1 (OCH_3), 18.0 (CH_2SiMe_3), -1.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 3056$ (w, br), 2951 (w), 2890 (w), 1609 (w), 1577 (m), 1546 (m), 1453 (w), 1343 (s), 1311 (m), 1236 (w), 1162 (w), 1131 (s), 1073 (m), 974 (m), 920 (m), 832 (s), 740 (s), 690 (s), 630 (w), 564 (w), 427 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{INO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 426.0357; found: 426.0355.

3-Methoxy-1*H*-indole (246)



Indole 241 [277.43]	1.00 eq	0.72 mmol	200 mg
TBAF (1 M in THF) [261.46]	5.00 eq	3.61 mmol	3.60 mL
Ethylenediamine [60.10; 0.90]	15.0 eq	10.8 mmol	0.72 mL

To a solution of indole **241** (200 mg, 0.72 mmol, 1.00 eq) in THF (5.00 mL) was added TBAF solution (1 M in THF, 3.60 mL, 3.61 mmol, 5.00 eq) and ethylene diamine (0.72 mL, 10.8 mmol, 15.0 eq). The reaction mixture was heated to reflux for 24 h. The reaction was quenched with sat. NH_4Cl solution (20 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Indole **246** was obtained as brown oil (100 mg, 0.68 mmol, 94%).

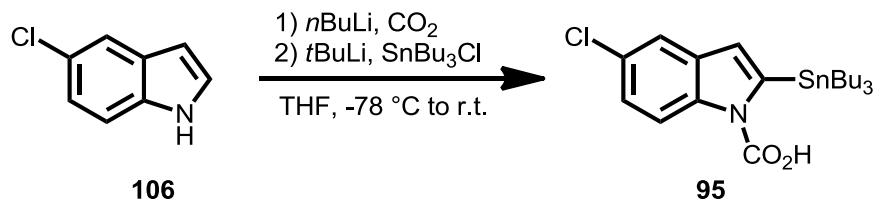
TLC: $R_f = 0.20$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1).

^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.65$ (dt, 1H, $J = 7.8, 1.0$ Hz, H-4), 7.38 (s, br, 1H, NH), 7.28 (dt, 1H, $J = 8.1, 0.9$ Hz, H-7), 7.20 (ddd, 1H, $J = 8.1, 2.7$ Hz, H-6), 7.08 (ddd, 1H, $J = 7.9, 2.6$ Hz, H-5), 6.69 (s, br, 1H, H-2), 3.90 (s, 3H, OCH_3) ppm.

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.4$ (C-7a), 134.6 (C-3a), 123.0 (C-6), 119.8 (C-3), 119.1 (C-5), 118.1 (C-4), 111.3 (C-7), 104.1 (C-2), 58.3 (OCH_3) ppm.

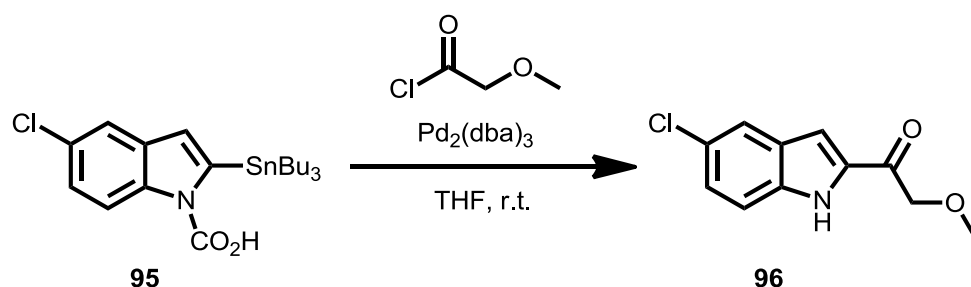
FT-IR: (neat): $\nu = 3413$ (br, w), 3268 (br, w), 3055 (w), 2935 (w), 1706 (w), 1612 (s), 1456 (s), 1395 (m), 1346 (w), 1303 (m), 1233 (m), 1172 (m), 1123 (m), 1067 (s), 1001 (m), 875 (m), 741 (s), 703 (s), 636 (w), 557 (m), 507 (w), 421 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 149.0791; found: 149.0792.

1-Carboxy-5-chloro-2-(tributylstannyl)indole (**95**)

5-Chloro-1 <i>H</i> -indole 106 [151.59]	1.00 eq	6.60 mmol	1.00 g
<i>n</i> BuLi (1.6 M in hexane) [64.05]	1.20 eq	7.92 mmol	5.00 mL
<i>t</i> BuLi (1.6 M in <i>n</i> -pentane) [64.05]	1.10 eq	7.26 mmol	4.60 mL
Tributyltin chloride [325.49; 1.20]	1.20 eq	7.92 mmol	2.20 mL

To a solution of 5-Chloroindole **106** (1.00 g, 6.60 mmol, 1.00 eq) in THF (20 mL) *n*BuLi (5.0 mL, 7.92 mmol, 1.20 eq) was added dropwise at -78 °C. After stirring for 30 min solid carbon dioxide was added and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 15 min. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and the excess of carbon dioxide was removed under reduced pressure. THF (10 mL) was added and the mixture was cooled to -78 °C. *t*BuLi (4.60 mL, 7.26 mmol, 1.10 eq) was added dropwise and the mixture was stirred for 30 min at -78 °C. Tributyltin chloride (2.20 mL, 7.92 mmol, 1.20 eq) was added slowly and the solution was stirred for 1.5 h at -78 °C. The cold mixture was poured into ice-water and acidified with saturated ammonium chloride solution to pH = 7. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product **95** as yellow solid which was used without further purification.

1-(5-Chloro-1*H*-indol-2-yl)-2-methoxyethanone (**96**)

Crude indole 95 [484.65]	1.00 eq	6.60 mmol	3.20 g
Methoxyacetyl chloride [108.52; 1.19]	1.50 eq	9.90 mmol	0.90 mL
Pd ₂ (dba) ₃ [915.72]	0.15 eq	0.99 mmol	910 mg

To a solution of crude indole **95** (3.20 g, 6.60 mmol, 1.00 eq) in THF (30 mL) methoxyacetyl chloride (0.90 mL, 9.90 mmol, 1.5 eq) and Pd₂(dba)₃ (910 mg, 0.99 mmol, 0.15 eq) were added. After stirring for 1 h the mixture was filtered through a pad of celite, concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 4:1 to 3:1) to give product **96** (1.06 g, 4.74 mmol, 72% over 2 steps) as a light yellow solid.

TLC: R_f = 0.32 (*n*-pentane/ ethyl acetate 4:1).

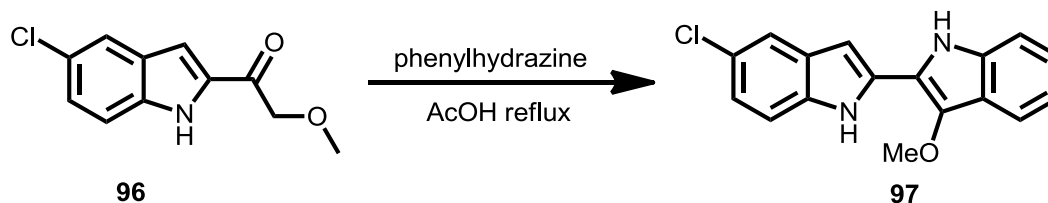
mp: 147 °C (ethyl acetate).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.31 (s, br, 1H, *NH*), 7.68 (dd, 1H, J = 0.9, 2.1 Hz, H-4), 7.39 (dt, 1H, J = 8.8, 0.8 Hz, H-7), 7.31 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz, H-6), 7.24 (dd, 1H, J = 0.8, 2.1 Hz, H-3), 4.64 (s, 2H, CH₂OMe), 3.55 (s, 3H, OCH₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 189.6 (C=O), 135.5 (C-7a), 133.9 (C-2), 128.5 (C-3a), 127.3 (C-6), 126.9 (C-5), 122.4 (C-4), 113.5 (C-7), 109.0 (C-3), 75.5 (CH₂OMe), 59.8 (OCH₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3309 (m), 2935 (w), 2869 (w), 2822 (w), 1707 (m), 1665 (vs), 1512 (m), 1450 (m), 1404 (m), 1320 (m), 1278 (m), 1237 (m), 1210 (m), 1161 (m), 1114 (s), 1047 (m), 978 (m), 935 (m), 906 (m), 875 (m), 798 (s), 759 (m), 693 (s), 635 (m), 588 (m), 546 (m), 429 (m) cm⁻¹.

HR-MS (EI): m/z calcd. for C₁₁H₁₀N₁O₂Cl [M⁺]: 223.0400, found: 223.0399.

5'-Chloro-3-methoxy-1*H*,1*H*'-2,2'-biindole (97)

Indole 96 [223.66]	1.00 eq	4.47 mmol	1.00 g
Phenylhydrazine [108.14; 1.10]	2.00 eq	8.94 mmol	0.90 mL

Indole **96** (1.00 g, 4.47 mmol, 1.00 eq) and phenylhydrazine (0.9 mL, 8.94 mmol, 2.00 eq) were suspended in acetic acid (5.00 mL) and heated to reflux for 1 h. The reaction was allowed to cool to ambient temperature, was diluted with ethyl acetate (20 mL) and neutralized with saturated aqueous NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 50 mL), the combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. After purification by column chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) biindole **97** (1.05 g, 3.54 mmol, 79%) was isolated as black solid.

TLC: R_f = 0.63 (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1).

mp: 191 °C (ethyl acetate).

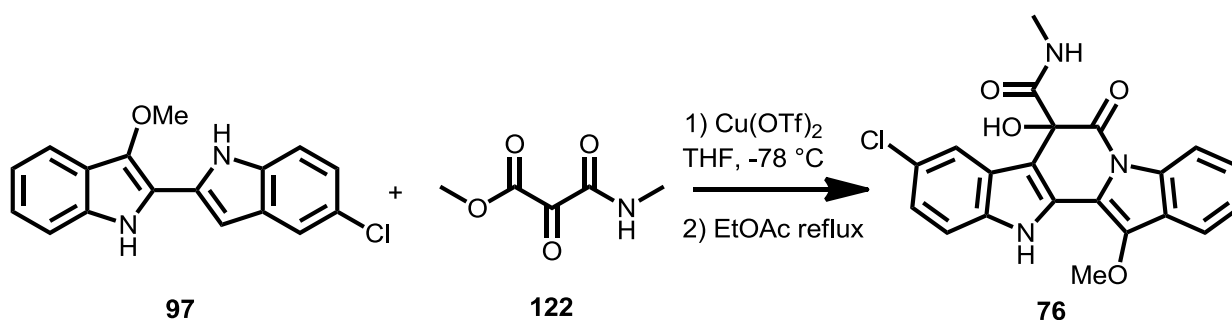
¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.12 (s, 1H, *NH*-1'), 11.10 (s, 1H, *NH*-1), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-7), 7.61 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, H-4'), 7.54 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H-7'), 7.36 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-4), 7.15 (dd, 1H, *J* = 7.0, 8.1 Hz, H-5), 7.08 (dd, 1H, *J* = 8.7, 2.1 Hz, H-6'), 7.02 (dd, 1H, *J* = 7.0, 8.1 Hz, H-6), 6.87 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, H-3'), 4.06 (s, 1H, O-CH₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 136.5 (C-3), 135.2 (C-7a'), 134.1 (C-3a), 131.5 (C-2), 129.3 (C-5'), 123.9 (C-3a'), 122.4 (C-5), 121.1 (C-6'), 120.4 (C-7a), 119.0 (C-6), 118.7 (C-4'), 117.8 (C-7), 117.4 (C-2'), 113.1 (C-7'), 111.7 (C-4), 98.0 (C-3'), 61.2 (OCH₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3405 (w), 3274 (w), 3056 (w), 2924 (w), 2000 (w), 1769 (w), 1678 (m), 1595 (m), 1521 (w), 1443 (m), 1335 (s), 1271 (m), 1241 (s), 1170 (m), 1061 (m), 994 (m), 963 (w), 915 (w), 869 (w), 776 (m), 736 (vs), 690 (m), 644 (m), 578 (m), 549 (m), 463 (m), 431 (m), 392 (m) cm^{-1} .

HR-MS (EI): m/z calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OCl}$ [M^+]: 296.0716, found: 296.0697.

(±)-Cladoniamide F (76)



Biindole 97 [296.75]	1.00 eq	0.34 mmol	100 mg
Mesoxalic ester amide 122 [145.11]	1.00 eq	0.34 mmol	50 mg
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ [361.68]	0.10 eq	0.04 mmol	20.0 mg

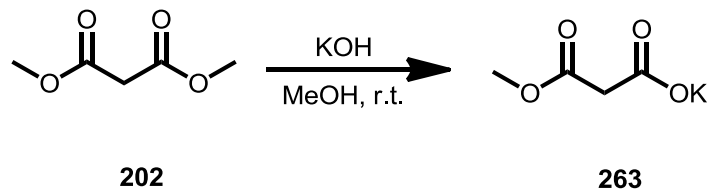
Freshly distilled mesoxalic ester amide **122** (50.0 mg, 0.34 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (2.00 mL) and cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Biindole **97** (100 mg, 0.34 mmol, 1.00 eq) and a solution of copper (II) triflate (20.0 mg, 0.04 mmol, 10 mol%) in THF (2.00 mL) were added and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1) on silica gel. The product was dissolved in absolute ethyl acetate and heated to reflux for 6 h. The solvent was removed under reduced pressure to give Cladoniamide F (**76**) as black solid (140 mg, 0.34 mmol, quantitative).

TLC: R_f = 0.42 (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1).

- ¹H-NMR:** (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.59 (s, 1H, H-13), 8.68 (q, 1H, J = 5.0 Hz, H-6), 8.43 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-8), 7.84 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H-11), 7.69 (d, 1H, J = 2.3 Hz, H-4), 7.53 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H-1), 7.45 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H-9), 7.38 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H-10), 7.19 (dd, 1H, J = 8.7, 2.3 Hz, H-2), 7.16 (s, 1H, OH) 4.21 (s, 3H, O-CH₃), 2.68 (d, 3H, J = 5.0 Hz, H-14) ppm.
- ¹³C-NMR:** (125 MHz, CDCl₃): δ = 169.9 (C-5), 168.7 (C-7a), 138.8 (C-12), 136.8 (C-13a), 133.4 (C-7c), 126.5 (C-9), 125.5 (C-12b), 125.4 (C-4a), 124.6 (C-10), 124.6 (C-3), 124.1 (C-11a), 122.5 (C-2), 119.0 (C-11), 118.4 (C-4), 115.9 (C-12a), 115.8 (C-8), 113.6 (C-1), 110.0 (C-4b), 76.1 (C-4c), 61.4 (OCH₃), 25.8 (C-14) ppm.
- FT-IR:** (neat): ν = 3410 (w), 3296 (w), 2959 (w), 2925 (w), 2855 (w), 1739 (w), 1662 (m), 1515 (m), 1444 (m), 1352 (m), 1253 (m), 1177 (m), 1090 (s), 1019 (vs), 929 (m), 861 (m), 194 (s), 737 (m), 694 (m), 665 (m), 606 (m), 546 (m), 418 (w), 398 (w) cm⁻¹.
- HR-MS (ESI+):** m/z calcd. for C₂₁H₁₆N₃O₄ClNa [M+Na⁺]: 432.0722, found: 432.0726.

8.4 Asymmetric additions to mesoxalic esteramides

Potassium 3-methoxy-3-oxopropanoate (**263**)



Dimethylmalonic acid 202 [132.11; 1.15]	1.00 eq	526 mmol	60.0 mL
Potassium hydroxide [56.11]	0.95 eq	501 mmol	28.1 g

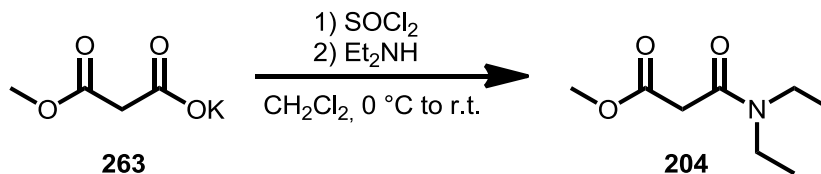
Potassium hydroxide (28.1 g, 501 mmol, 0.95 eq) was dissolved in methanol (100 mL) and added dropwise to dimethylmalonic acid (**202**) (60.0 mL, 526 mmol, 1.00 eq) at ambient temperature over 2 h. The suspension was allowed to stir at ambient temperature for 1 h. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with methanol (25.0 mL). The mother lye was concentrated to 30 mL, precipitating crystals were collected again by filtration and the remaining solvent was removed under reduced pressure. Malonate **263** was obtained as colourless crystals (64.5 g, 413 mmol, 78%).

mp: decomposition at 195 °C (methanol).

¹H-NMR: (300 MHz, D₂O): δ = 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.37 (s, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, D₂O): δ = 174.2, 172.1, 52.7, 44.5 ppm.

FT-IR: (neat): ν = 2959 (w), 1727 (s), 1597 (s), 1441 (m), 1369 (s), 1288 (s), 1227 (s), 1187 (w), 1143 (s), 1022 (m), 963 (w), 904 (m), 877 (w), 789 (m), 685 (m), 611 (m), 569 (m), 401 (w) cm⁻¹.

Methyl 3-(diethylamino)-3-oxopropanoate (204)

Malonate 263 [156.18]	1.00 eq	19.2 mmol	3.00 g
Thionyl chloride [118.97; 1.64]	1.50 eq	28.8 mmol	2.10 mL
Diethylamine [73.14; 0.70]	2.00 eq	38.4 mmol	4.00 mL

A suspension of malonate **263** (3.00 g, 19.2 mmol, 1.00 eq) in CH_2Cl_2 (20.0 mL) was cooled to 0 °C and thionyl chloride (2.10 mL, 28.8 mmol, 1.50 eq) was added dropwise via syringe. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature and stir for 18 h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was taken up in CH_2Cl_2 (20.0 mL) and the solvent was evaporated again to remove last traces of thionyl chloride. The residue was taken up in CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. Diethylamine (4.00 mL, 38.4 mmol, 2.00 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to stir for 2 h at 0 °C and 18 h at ambient temperature. The reaction mixture was washed with HCl_{aq} (10%, 20 mL), the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x 50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Malonester amide **204** was obtained as a red oil (2.20 g, 12.7 mmol, 66%).

TLC: $R_f = 0.17$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 4:1).

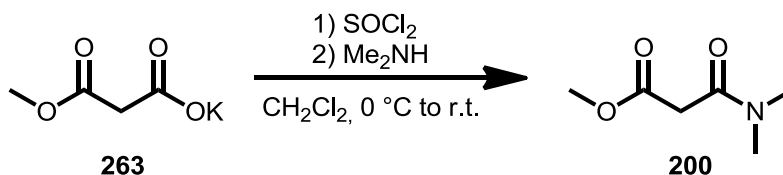
^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.71$ (s, 3H, OCH_3), 3.41 (s, 2H, COCH_2CO), 3.37 (q, 2H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-a}$), 3.27 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-b}$), 1.15 (t, 3H, $J = 8.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-a}$), 1.10 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-b}$) ppm.

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.4$ (COOMe), 165.1 (CONEt_2), 52.4 (OCH_3), 42.7 ($\text{CH}_2\text{-b}$), 41.1 (COCH_2CO), 40.4 ($\text{CH}_2\text{-a}$), 14.2 ($\text{CH}_3\text{-a}$), 12.9 ($\text{CH}_3\text{-b}$) ppm.

FT-IR: (neat) $\nu = 2976$ (w), 1741 (s), 1639 (s), 1435 (s), 1380 (w), 1223 (m), 1280 (w), 1247 (m), 1215 (m), 1163 (m), 1137 (m), 1096 (w), 1024 (m), 952 (w), 907 (w), 790 (m), 733 (w), 701 (w), 653 (w), 628 (w), 572 (w), 494 (w), 423 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 196.0944; found: 196.0945.

Methyl 3-(dimethylamino)-3-oxopropanoate (**200**)



Malonate 263 [156.18]	1.00 eq	6.40 mmol	1.00 g
Thionyl chloride [118.97; 1.64]	1.50 eq	9.60 mmol	0.70 mL
Dimethylamine [45.08; 0.76]	5.00 eq	32.0 mmol	1.90 mL

A suspension of malonate **263** (1.00 g, 6.40 mmol, 1.00 eq) in CH_2Cl_2 (7.00 mL) was cooled to 0 °C and thionyl chloride (0.70 mL, 9.60 mmol, 1.50 eq) was added dropwise via syringe. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature and stir for 18 h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was taken up in CH_2Cl_2 (20.0 mL) and the solvent was evaporated again to remove last traces of thionyl chloride. The residue was taken up in CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. Dimethylamine (condensated at -78 °C, 1.90 mL, 32.0 mmol, 5.00 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to stir for 2 h at 0 °C and 18 h at ambient temperature. The reaction mixture was washed with HCl_{aq} (10%, 100 mL), the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x 100 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Malonester amide **200** was obtained as orange oil (680 mg, 4.68 mmol, 73%).

TLC: $R_f = 0.13$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 4:1).

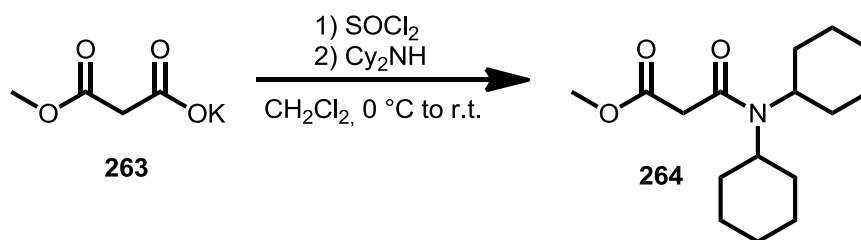
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.41 (s, 2H, COCH_2CO), 2.96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-a}$), 2.91 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-b}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ = 168.0 (COOMe), 166.0 (CONMe_2), 52.4 (OCH_3), 41.1 (COCH_2CO), 37.9 ($\text{CH}_3\text{-a}$), 35.6 ($\text{CH}_3\text{-b}$) ppm.

FT-IR: (neat) ν = 2952 (w), 1737 (s), 1644 (s), 1498 (w), 1434 (m), 1399 (m), 1323 (m), 1256 (m), 1138 (s), 1061 (w), 1016 (m), 902 (w), 843 (w), 800 (w), 717 (w), 659 (w), 638 (w), 573 (w), 460 (w), 420 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 168.0631; found: 168.0631.

Methyl 3-(dicyclohexylamino)-3-oxopropanoate (264)



Malonate 263 [156.18]	1.00 eq	32.0 mmol	5.00 g
Thionyl chloride [118.97; 1.64]	1.20 eq	38.4 mmol	2.79 mL
Dicyclohexylamine [181.32; 0.91]	2.00 eq	64.0 mmol	12.8 mL

A suspension of malonate **263** (5.00 g, 32.0 mmol, 1.00 eq) in CH_2Cl_2 (35.00 mL) was cooled to 0 °C and thionyl chloride (2.79 mL, 38.4 mmol, 1.20 eq) was added dropwise via syringe. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature and stir for 18 h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was taken up in CH_2Cl_2 (50.0 mL) and the solvent was evaporated again to remove last traces of thionyl chloride. The residue was taken up in CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. Dicyclohexylamine (12.8 mL, 64.0 mmol, 2.00 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to stir for 2 h at 0 °C and 18 h at ambient temperature. The reaction mixture was washed with HCl_{aq} (10%, 100 mL), the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x 150 mL) and the combined

organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Malonester amide **264** was obtained as a light yellow solid (4.28 g, 14.8 mmol, 46%).

TLC: $R_f = 0.38$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 4:1).

mp: 71 °C (dichloromethane).

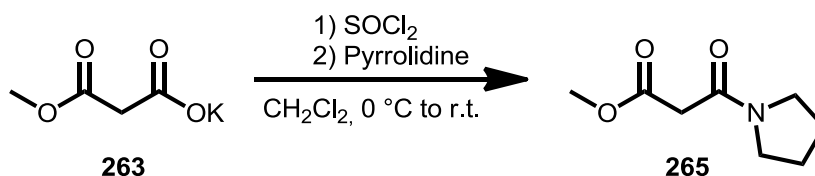
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.56$ (s, 3H, OCH_3), 3.26 (s, 2H, COCH_2CO), 3.14 (tt, 1H, $J = 3.5$ Hz, 11.5 Hz, H-1a), 2.78 (s, br, 1H, H-1b), 2.27 (s, br, 2H, H-Cyclohexyl), 1.68-0.87 (m, 18H, H-Cyclohexyl) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.2$ (CO_2Me), 164.5 (CONCy_2), 58.7 (br, C-1b), 55.9 (C-1a), 51.8 (OCH_3), 43.1 (COCH_2CO), 30.9, 29.5, 26.2, 25.6, 25.0, 24.9 (10C, C-Cyclohexyl) ppm.

FT-IR: (neat) $\nu = 2926$ (m), 2854 (m), 1746 (s), 1639 (s), 1440 (m), 1362 (m), 1319 (m), 1263 (m), 1233 (m), 1183 (m), 1150 (m), 1025 (m), 998 (m), 946 (w), 895 (m), 844 (m), 691 (m), 626 (w), 590 (w), 558 (m), 502 (w), 471 (w), 434 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 304.1883; found: 304.1880.

Methyl 3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)propanoate (**265**)



Malonate 263 [156.18]	1.00 eq	6.40 mmol	1.00 g
Thionyl chloride [118.97; 1.64]	1.50 eq	9.60 mmol	0.70 mL
Pyrrolidine [71.12; 0.87]	2.00 eq	12.8 mmol	1.05 mL

A suspension of malonate **263** (1.00 g, 6.40 mmol, 1.00 eq) in CH_2Cl_2 (7.00 mL) was cooled to 0 °C and thionyl chloride (0.70 mL, 9.60 mmol, 1.50 eq) was added dropwise via syringe. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature and stir for 18 h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was suspended in CH_2Cl_2 (20.0 mL) and the solvent was evaporated again to remove last traces of thionyl chloride. The residue was taken up in CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. Pyrrolidine (1.05 mL, 12.8 mmol, 2.00 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to stir for 2 h at 0 °C and 18 h at ambient temperature. The reaction mixture was washed with HCl_{aq} (10%, 100 mL), the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x 100 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Malonester amide **265** was obtained as an orange oil (805 mg, 4.65 mmol, 73%).

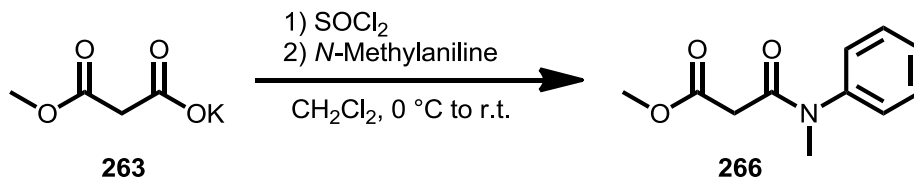
TLC: $R_f = 0.09$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 4:1).

^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.67$ (s, 3H, OCH_3), 3.43-3.37 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)\text{R}$), 3.33 (s, 2H, COCH_2CO), 1.92-1.88 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-a}$), 1.84-1.79 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-b}$) ppm.

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.0$ (COOMe), 164.2 (CONR_2), 52.3 (OCH_3), 47.1 ($\text{NCH}_2\text{R-a}$), 45.9 ($\text{NCH}_2\text{R-b}$), 42.2 (COCH_2CO), 26.0 ($\text{NCH}_2\text{C-a}$), 24.4 ($\text{NCH}_2\text{C-b}$) ppm.

FT-IR: (neat) $\nu = 2956$ (w), 2878 (w), 1738 (s), 1636 (s), 1433 (s), 1317 (m), 1255 (m), 1154 (m), 1021 (m), 990 (w), 947 (w), 912 (w), 858 (w), 667 (w), 604 (w), 571 (w), 514 (w), 417 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 194.0788; found: 194.0787.

Methyl 3-(methyl(phenyl)amino)-3-oxopropanoate (**266**)

Malonate 263 [156.18]	1.00 eq	6.40 mmol	1.00 g
Thionyl chloride [118.97; 1.64]	1.50 eq	9.60 mmol	0.7 mL
<i>N</i> -Methylaniline [107.15; 0.99]	1.50 eq	9.60 mmol	1.0 mL

A suspension of malonate **263** (1.00 g, 6.40 mmol, 1.00 eq) in CH_2Cl_2 (7 mL) was cooled to 0 °C and thionyl chloride (0.7 mL, 9.60 mmol, 1.50 eq) was added dropwise via syringe. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature and to stir for 18 h. The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was taken up in CH_2Cl_2 (20 mL) and the solvent was evaporated again to remove last traces of thionyl chloride. The residue was taken up in CH_2Cl_2 and cooled to 0 °C. *N*-Methylaniline (1.0 mL, 9.60 mmol, 1.50 eq) was added dropwise and the mixture was allowed to stir for 2 h at 0 °C and 18 h at ambient temperature. The reaction mixture was washed with HCl_{aq} (10%, 100 mL), the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x 100 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Malonester amide **266** was obtained as a green oil (1.20 g, 5.79 mmol, 90%).

TLC: $R_f = 0.13$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 4:1).

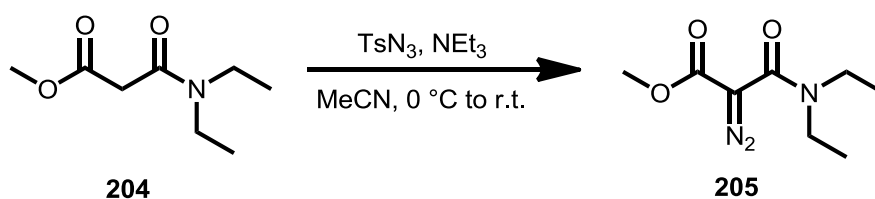
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43\text{--}7.31$ (m, 3H, H-2, H-4), 7.22–7.19 (m, 2H, H-3), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (s, 3H, NCH_3), 3.19 (s, 2H, COCH_2CO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.2$ (COOMe), 166.0 (CONR_2), 143.5 (C-1), 130.0 (C-3), 128.4 (C-4), 127.3 (C-2), 52.3 (OCH_3), 41.4 (COCH_2CO), 37.5 (NCH_3) ppm.

FT-IR: (neat) ν = 2952 (w), 1740 (s), 1656 (s), 1592 (m), 1494 (m), 1429 (m), 1381 (s), 1307 (m), 1247 (m), 1209 (m), 1157 (s), 1118 (s), 1076 (w), 1019 (m), 925 (w), 848 (w), 774 (m), 700 (s), 664 (m), 554 (s), 413 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 208.0968; found: 208.0968.

Methyl 2-diazo-3-(diethylamino)-3-oxopropanoate (205)



Malonester amide 204 [173.21]	1.00 eq	2.89 mmol	500 mg
Tosyl azide [197.21]	1.10 eq	3.18 mmol	626 mg
Triethylamine [101.19; 0.73]	1.10 eq	3.18 mmol	0.44 mL

To a solution of malonester amide **204** (500 mg, 2.89 mmol, 1.00 eq) in acetonitrile (5 mL) was added triethylamine (0.44 mL, 3.18 mmol, 1.10 eq) and tosyl azide (626 mg, 3.18 mmol, 1.10 eq) at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature and to stir for 3 d. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Diazo compound **205** was obtained as a yellow oil (396 mg, 1.99 mmol, 69%).

TLC: R_f = 0.60 (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1).

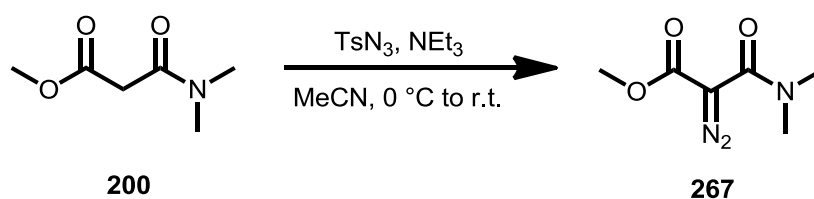
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (q, 4H, J = 7.1 Hz, CH_2), 1.17 (t, 6H, J = 7.1 Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ = 163.2 (COOMe), 160.5 (CONEt_2), 52.3 (OCH_3), 42.0 (2C, CH_2), 13.3 (2C, CH_3) ppm.
($\text{C}=\text{N}_2$ could not be detected).

FT-IR: (neat): $\nu = 2974$ (w), 2122 (s), 1711 (s), 1620 (s), 1427 (s), 1379 (w), 1273 (s), 1215 (m), 1198 (m), 1145 (m), 1088 (s), 1010 (w), 954 (w), 861 (w), 785 (w), 754 (s), 718 (w), 646 (w), 561 (w), 527 (w), 473 (w), 404 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 200.1030; found: 200.1030.

Methyl 2-diazo-3-(dimethylamino)-3-oxopropanoate (267)



Malonester amide 200 [145.16]	1.00 eq	3.44 mmol	500 mg
Tosyl azide [197.21]	1.10 eq	3.79 mmol	747 mg
Triethylamine [101.19; 0.73]	1.10 eq	3.79 mmol	0.53 mL

To a solution of malonester amide **200** (500 mg, 3.44 mmol, 1.00 eq) in acetonitrile (5 mL) was added triethylamine (0.53 mL, 3.79 mmol, 1.10 eq) and tosyl azide (747 mg, 3.79 mmol, 1.10 eq) at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature and stir for 3 d. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 4:1) on silica gel. Diazo compound **267** was obtained as a yellow oil (339 mg, 1.98 mmol, 58%).

TLC: $R_f = 0.39$ (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1).

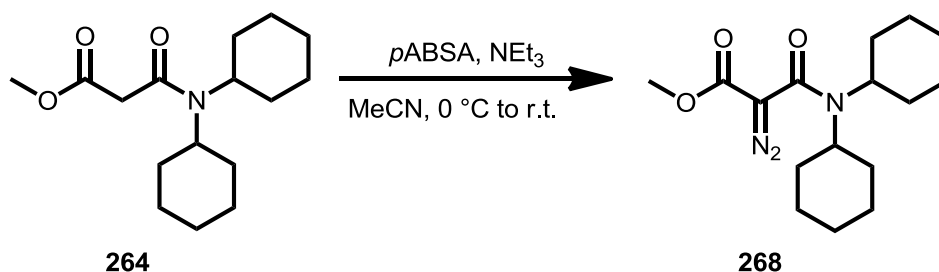
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.70$ (s, 3H, OCH_3), 2.90 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.6$ (COOMe), 161.4 (CONMe_2), 52.1 (OCH_3), 37.7 (2C, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ppm.
($\text{C}=\text{N}_2$ could not be detected).

FT-IR: (neat): ν = 2955 (w), 2117 (s), 1710 (s), 1626 (s), 1490 (m), 1437 (m), 1390 (s), 1294 (s), 1259 (m), 1191 (m), 1148 (m), 1080 (s), 959 (w), 897 (w), 795 (m), 755 (w), 718 (w), 659 (m), 554 (w), 512 (w), 439 (w), 407 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 172.0717; found: 172.0717.

Methyl 2-diazo-3-(dicyclohexylamino)-3-oxopropanoate (268)



Malonester amide 264 [281.39]	1.00 eq	0.89 mmol	250 mg
<i>p</i> ABSA [240.24]	1.00 eq	0.89 mmol	213 mg
Triethylamine [101.19; 0.73]	1.10 eq	0.98 mmol	0.14 mL

To a solution of malonester amide **264** (250 mg, 0.89 mmol, 1.00 eq) in acetonitrile (2.5 mL) was added triethylamine (0.14 mL, 0.98 mmol, 1.10 eq) and *p*ABSA (213 mg, 0.89 mmol, 1.00 eq) at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature and to stir for 12 d. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1) on silica gel. Diazo compound **268** was obtained as a yellow oil (73.0 mg, 0.24 mmol, 27%).

TLC: R_f = 0.87 (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1).

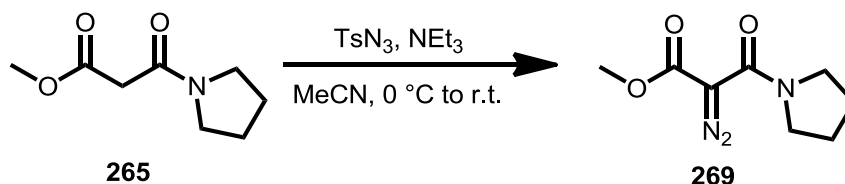
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.17 (t, 2H, J = 11.4 Hz, H-1), 1.91 (s, br, 2H, H-Cyclohexyl), 1.80-1.58 (m, 11H, H-Cyclohexyl), 1.30-1.09 (m, 7H, H-Cyclohexyl) ppm.

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): δ = 163.7 (COOMe), 159.6 (CONCy₂), 59.1 (br, 2C, C-1), 52.2 (OCH₃), 30.9, 26.4, 25.4 (10 C, C-Cyclohexyl) ppm.
(C=N₂ could not be detected).

FT-IR: (neat): ν = 2927 (m), 2855 (m), 2118 (s), 1759 (w), 1712 (s), 1621 (s), 1432 (m), 1359 (m), 1286 (s), 1184 (m), 1152 (w), 1101 (s), 1032 (w), 994 (m), 959 (w), 894 (m), 847 (w), 813 (w), 791 (w), 755 (m), 704 (m), 608 (w), 504 (w), 452 (w), 415 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.1969; found: 308.1966.

Methyl 2-diazo-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)propanoate (269)



Malonester amide 265 [145.16]	1.00 eq	2.92 mmol	500 mg
Tosyl azide [197.21]	1.10 eq	3.21 mmol	634 mg
Triethylamine [101.19; 0.73]	1.10 eq	3.21 mmol	0.45 mL

To a solution of malonester amide **265** (500 mg, 2.92 mmol, 1.00 eq) in acetonitrile (5 mL) was added triethylamine (0.45 mL, 3.21 mmol, 1.10 eq) and tosyl azide (634 mg, 3.79 mmol, 1.10 eq) at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature and to stir for 3 d. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1) on silica gel. Diazo compound **269** was obtained as a yellow oil (367 mg, 1.86 mmol, 64%).

TLC: R_f = 0.33 (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1).

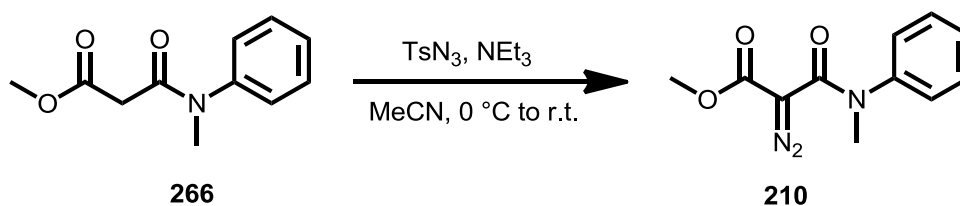
^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.41-3.37 (m, 4H, NCH₂CH₂), 1.80-1.76 (m, 4H, NCH₂CH₂) ppm.

^{13}C -NMR: (75 MHz, CDCl_3): δ = 162.4 (COOMe), 159.3 (CONR₂), 52.0 (OCH₃), 47.8 (br, NCH₂CH₂), 24.9 (br, NCH₂CH₂) ppm.
(C=N₂ could not be detected).

FT-IR: (neat): ν = 2958 (w), 2882 (w), 2124 (s), 1711 (s), 1611 (s), 1406 (s), 1343 (m), 1289 (s), 1230 (m), 1189 (m), 1101 (s), 1033 (w), 955 (w), 918 (w), 879 (w), 845 (w), 796 (w), 752 (m), 710 (m), 566 (w), 535 (w), 456 (w), 395 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 198.0873; found: 198.0873.

Methyl 2-diazo-3-(methyl(phenyl)amino)-3-oxopropanoate (210)



Malonester amide 266 [207.23]	1.00 eq	2.41 mmol	500 mg
Tosyl azide [197.21]	1.30 eq	3.14 mmol	619 mg
Triethylamine [101.19; 0.73]	1.30 eq	3.14 mmol	0.43 mL

To a solution of malonester amide **266** (500 mg, 2.41 mmol, 1.00 eq) in acetonitrile (5 mL) was added triethylamine (0.43 mL, 3.14 mmol, 1.30 eq) and tosyl azide (619 mg, 3.14 mmol, 1.30 eq) at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature and to stir for 3 d. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ MTBE 2:1) on silica gel. Diazo compound **210** was obtained as a yellow oil (491 mg, 2.11 mmol, 87%).

TLC: R_f = 0.43 (*n*-pentane/ MTBE 2:1).

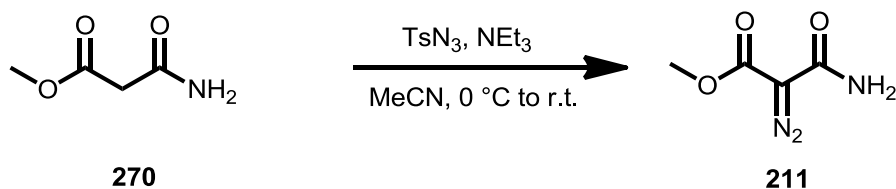
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.42-7.35 (m, 2H, H-2), 7.29-7.18 (m, 3H, H-3, H-4), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (s, 3H, NCH₃) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.7 (COOMe), 160.3 (CONR₂), 144.0 (C-1), 129.6 (C-3), 127.1 (C-4), 125.9 (C-2), 52.3 (OCH₃), 38.8 (NCH₃) ppm. (C=N₂ could not be detected).

FT-IR: (neat): ν = 2953 (w), 2249 (s), 1723 (s), 1630 (s), 1590 (s), 1495 (m), 1433 (m), 1364 (s), 1299 (s), 1192 (m), 1140 (m), 1080 (s), 1026 (m), 963 (w), 912 (m); 854 (w), 772 (m), 696 (s), 648 (s), 597 (w), 571 (m), 533 (w), 491 (w), 449 (w), 397 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for C₁₁H₁₁N₃O₃ [M+H]⁺: 234.0873; found: 234.0873.

Methyl 3-amino-2-diazo-3-oxopropanoate (**211**)



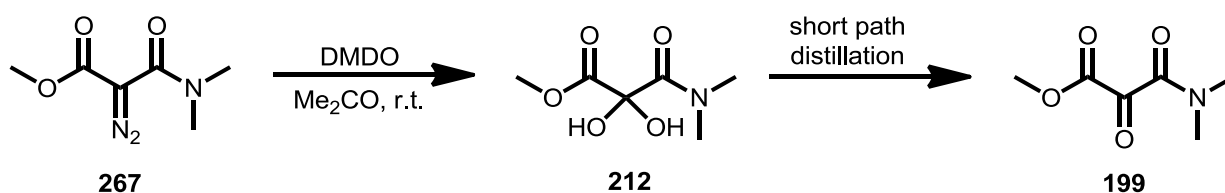
Malonester amide 270 [117.10]	1.00 eq	8.54 mmol	1.00g
Tosyl azide [197.21]	1.30 eq	9.39 mmol	1.85 g
Triethylamine [101.19; 0.73]	1.30 eq	9.39 mmol	1.3 mL

To a solution of malonester amide **270** (1.00 g, 8.54 mmol, 1.00 eq) in acetonitrile (15 mL) was added triethylamine (1.3 mL, 9.39 mmol, 1.10 eq) and tosyl azide (1.85 g, 9.39 mmol, 1.10 eq) at 0 °C. After stirring for 30 min the mixture was allowed to warm to ambient temperature and to stir for 3 d. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate 9:1) on silica gel. Diazo compound **211** was obtained as yellow crystals (1.09 g, 7.62 mmol, 89%).

TLC: R_f = 0.48 (*n*-pentane/ ethyl acetate 1:1).

- mp:** 149 °C (ethyl acetate).
- ¹H-NMR:** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (s, br, 1H, NH-a), 5.72 (s, br, 1H, NH-b), 3.85 (s, 3H, CO₂CH₃), ppm.
- ¹³C-NMR:** (75 MHz, CDCl₃): δ = 164.4 (COOMe), 162.8 (CONH₂), 52.6 (OCH₃) ppm.
(C=N₂ could not be detected).
- FT-IR:** (neat): ν = 3409 (m), 3355 (w), 3196 (m, br), 2956 (w), 2128 (s), 1688 (s), 1637 (s), 1591 (s), 1471 (m), 1438 (m), 1391 (m), 1308 (s), 1230 (m), 1118 (m), 1075 (m), 927 (w), 808 (w), 790 (w), 708 (m), 681 (m), 629 (s), 532 (m), 497 (m), 418 (w) cm⁻¹.
- HR-MS (APCI):** *m/z* calcd. for C₄H₅N₃O₃ [M+H]⁺: 144.0404; found: 144.0403.

Methyl 2,2-dihydroxy-3-(dimethylamino)-3-oxopropanoate (212) and methyl 3-(dimethylamino)-2,3-dioxopropanoate (199)



Diazo compound 267 [171.15]	1.00 eq	1.84 mmol	315 mg
<i>t</i> BuOCl [108.57]	1.00 eq	1.84 mmol	200 mg
Formic acid			3.5 mL

Diazo compound **267** (315 mg, 1.84 mmol, 1.00 eq) was dissolved in formic acid (3.5 mL) and cooled to 0 °C. *tert*-Butyl hypochlorite (200 mg, 1.84 mmol, 1.00 eq) were added and the mixture was allowed to warm to ambient temperature. The formic acid was evaporated under reduced pressure to give hydrate **212** as colourless crystals (252 mg, 1.58 mmol, 86%). The

dehydrated form **199** could be obtained as yellow oil by short path distillation (80 °C, 0.5 mbar).

Analytical data for hydrate **212**:

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.06 (s, br, 2H, 2x OH), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.93 (s, 3H, CONCH₃-*a*), 2.88 (s, 3H, CONCH₃-*b*) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170.0 (CO₂Me), 167.7 (CONMe₂), 91.0 (C(OH)₂), 52.4 (CO₂CH₃), 36.4 (CONCH₃-*a*), 36.1 (CONCH₃-*b*) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3342 (m, br), 2955 (w), 1738 (s), 1647 (s), 1504 (w), 1442 (m), 1393 (m), 1305 (m), 1248 (m), 1162 (m), 1121 (s), 1081 (s), 994 (m), 949 (w), 900 (w), 805 (m), 754 (m), 660 (m), 615 (m), 586 (m), 497 (m), 412 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calcd. for C₆H₁₁NO₅ [M+H]⁺: 178.0710; found: 178.0710.

Analytical data for the dehydrated form **199**:

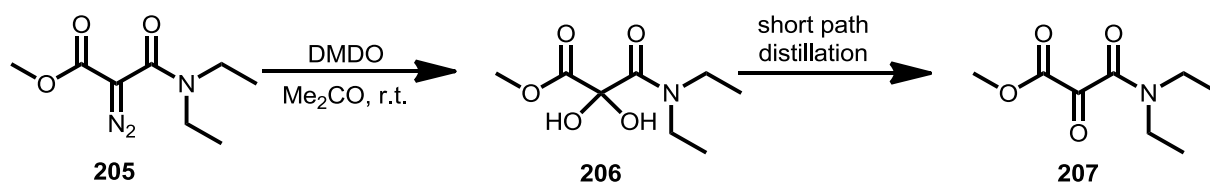
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.94 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.06 (s, 3H, CONCH₃-*a*), 3.05 (s, 3H, CONCH₃-*b*) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 180.5 (C=O), 164.0 (CO₂Me), 161.0 (CONMe₂), 53.6 (CO₂CH₃), 36.8 (CONCH₃-*a*), 34.7 (CONCH₃-*b*) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 2955 (w), 1758 (s), 1732 (s), 1650 (s), 1504 (w), 1442 (w), 1412 (w), 1306 (m), 1261 (m), 1193 (m), 1171 (m), 1037 (s), 956 (w), 886 (w), 819 (w), 777 (w), 667 (m), 538 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calcd. for C₆H₉NO₄ [M+Na]⁺: 182.0424; found: 182.0424.

Methyl 2,2-dihydroxy-3-(diethylamino)-3-oxopropanoate (206) and methyl 3-(diethylamino)-2,3-dioxopropanoate (207)



Diazo compound 205 [199.21]	1.00 eq	2.51 mmol	500 mg
<i>t</i> BuOCl [108.57]	1.00 eq	2.51 mmol	273 mg
Formic acid			5.0 mL

Diazo compound **205** (500 mg, 2.51 mmol, 1.00 eq) was dissolved in formic acid (5.0 mL) and cooled to 0 °C. *tert*-Butyl hypochlorite (273 mg, 2.51 mmol, 1.00 eq) were added and the mixture was allowed to warm to ambient temperature. The formic acid was evaporated under reduced pressure to give hydrate **206** as colourless crystals (460 mg, 2.46 mmol, 98%). The dehydrated form **207** could be obtained as yellow oil by short path distillation (80 °C, 0.5 mbar).

Analytical data for hydrate **206**:

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.09 (s, br, 2H, OH), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.30 (dt, 4H, *J* = 7.0, 14.0 Hz, CON(CH₂CH₃)₂), 1.03 (dt, 6H, *J* = 3.5, 7.0 Hz, CON(CH₂CH₃)₂) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170.2 (CO₂Me), 167.1 (CONEt₂), 91.1 (C(OH)₂), 52.3 (CO₂CH₃), 13.1 (CON(CH₂CH₃)₂), 12.1 (CON(CH₂CH₃)₂) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3444 (w), 3363 (m, br), 2984 (w), 1739 (s), 1639 (s), 1482 (m), 1445 (m), 1356 (m), 1296 (m), 1254 (s), 1214 (m), 1185 (m), 1120 (s), 1085 (s), 1019 (m), 976 (m), 946 (m), 871 (w), 786 (m), 745 (m), 582 (m), 488 (m), 422 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): *m/z* calcd. for C₈H₁₅NO₅ [M+H]⁺: 206.1023; found: 206.1022.

Analytical data for the dehydrated form **207**:

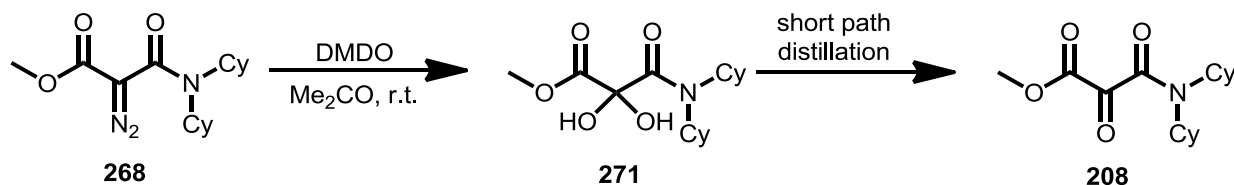
$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.93 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.49 (q, 2H, J = 7.2 Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-a}$), 3.32 (q, 2H, J = 7.1 Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-b}$), 1.22 (dt, 6H, J = 2.0, 7.2 Hz, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ = 180.4 (C=O), 164.0 (CO_2Me), 161.1 (CONEt_2), 53.6 (CO_2CH_3), 42.2 ($\text{CONCH}_2\text{CH}_3\text{-a}$), 39.8 ($\text{CONCH}_2\text{CH}_3\text{-b}$), 14.4 ($\text{CONCH}_2\text{CH}_3\text{-a}$), 12.7 ($\text{CONCH}_2\text{CH}_3\text{-b}$) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 2982 (w), 1759 (s), 1733 (s), 1642 (s), 1445 (m), 1384 (w), 1314 (w), 1255 (m), 1218 (w), 1165 (w), 1094 (w), 1053 (s), 999 (m), 952 (w), 866 (w), 791 (w), 740 (m), 652 (m), 544 (m), 435 (w) cm^{-1} .

HR-MS (ESI+): m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 210.0737; found: 210.0737.

Methyl 3-(dicyclohexylamino)-2,3-dioxopropanoate (**208**)



Diazo compound 268 [307.39]	1.00 eq	1.26 mmol	386 mg
<i>t</i> BuOCl [108.57]	1.00 eq	1.26 mmol	136 mg
Formic acid			3.5 mL

Diazo compound **268** (386 mg, 1.26 mmol, 1.00 eq) was dissolved in formic acid (3.5 mL) and cooled to 0 °C. *tert*-Butyl hypochlorite (136 mg, 1.26 mmol, 1.00 eq) were added and the mixture was allowed to warm to ambient temperature. The formic acid was evaporated under reduced pressure to give a mixture of hydrate **271** as colourless crystals and the dehydrated form **208** as pale yellow crystals. Pure tricarbonyl compound **208** could be obtained by short path distillation (90 °C, 0.5 mbar) (85 mg, 0.29 mmol, 23%).

Analytical data for the dehydrated form **208**:

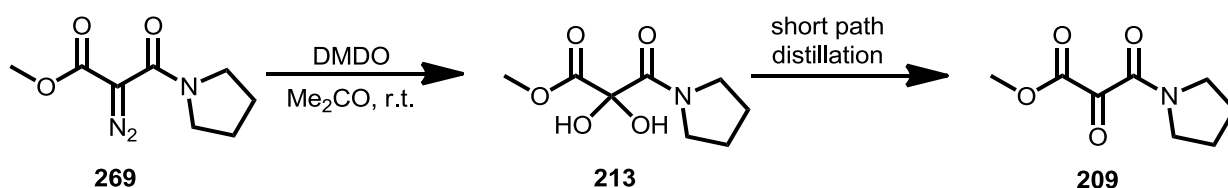
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.92 (s, 3H, CO₂CH₃), 73.23-3.12 (m, 2H, N-(CH-R₂)₂), 2.43-2.28 (m, 2H, H-Cy), 1.82-1.03 (m, 18H, H-Cy).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 179.2 (C=O), 164.7 (CO₂Me), 161.0 (CONCy₂), 59.0 (CONCHR₂-a), 56.1 (CONCHR₂-b), 53.5 (CO₂CH₃), 31.2 (2C, C-Cy), 29.6 (2C, C-Cy), 26.4 (2C, C-Cy), 25.7 (2C, C-Cy), 25.2 (C-Cy), 25.1 (C-Cy) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 2932 (m), 2858 (m), 1759 (s), 1731 (s), 1642 (s), 1447 (m), 1378 (w), 1322 (w), 1293 (w), 1251 (m), 1182 (w), 1156 (w), 1125 (w), 1082 (m), 1026 (w), 993 (w), 961 (w), 896 (w), 782 (w), 715 (w), 564 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calcd. for C₁₆H₂₅NO₄ [M+Na]⁺: 318.1676; found: 318.1679.

Methyl 2,2-dihydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)-3-oxopropanoate (213) and methyl 2,3-dioxo-3-(pyrrolidin-1-yl)propanoate (209)



Diazo compound 269 [197.19]	1.00 eq	1.70 mmol	336 mg
<i>t</i> BuOCl [108.57]	1.00 eq	1.70 mmol	185 mg
Formic acid			3.5 mL

Diazo compound **269** (336 mg, 1.70 mmol, 1.00 eq) was dissolved in formic acid (3.5 mL) and cooled to 0 °C. *tert*-Butyl hypochlorite (185 mg, 1.70 mmol, 1.00 eq) were added and the mixture was allowed to warm to ambient temperature. The formic acid was evaporated under reduced pressure to give hydrate **213** as colourless crystals (260 mg, 1.40 mmol, 82%). The

dehydrated form **209** could be obtained as yellow oil by short path distillation (80 °C, 0.5 mbar).

Analytical data for hydrate **213**:

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.00 (s, 2H, 2x OH), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.39-3.32 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 1.83-1.74 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3439 (m), 3344 (m), 2989 (w), 2959 (w), 2890 (w), 1731 (s), 1651 (s), 1445 (m), 1385 (m), 1338 (m), 1269 (s), 1188 (m), 1161 (m), 1096 (s), 1040 (m), 1003 (m), 956 (m), 907 (m), 800 (m), 750 (m), 714 (m), 566 (s), 511 (s), 424 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calcd. for C₈H₁₃NO₅ [M+H]⁺: 204.0866; found: 204.0867.

Analytical data for the dehydrated form **209**:

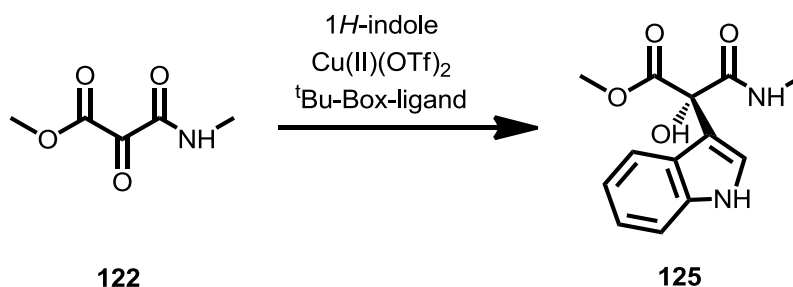
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.93 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.60 (td, 4H, J = 6.4, 13.1 Hz, CON(CH₂CH₂)₂), 1.96 (td, 4H, J = 6.8, 18.7 Hz, CON(CH₂CH₂)₂) ppm.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃): δ = 181.2 (C=O), 162.2 (CO₂Me), 160.5 (CONR₂), 53.4 (CO₂CH₃), 46.8 (N-CH₂-a), 46.3 (N-CH₂-b), 26.1 (N-CH₂CH₂-a), 23.8 (N-CH₂CH₂-b) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 2960 (w), 2886 (w), 1730 (s), 1642 (s), 1446 (m), 1338 (w), 1261 (m), 1187 (w), 1158 (w), 1085 (s), 1028 (m), 971 (m), 918 (w), 878 (w), 775 (w), 709 (m), 563 (m), 504 (w), 459 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z calcd. for C₈H₁₁NO₄ [M+Na]⁺: 208.0580; found: 208.0581.

General procedure for preparing Methyl 2-hydroxy-2-(1*H*-indol-3-yl)-3-(methylamino)-3-oxopropanoate^[89]



Mesoxalic ester amide 122 [145.11]	1.00 eq	0.71 mmol	103 mg
1 <i>H</i> -indole [117.15]	1.10 eq	0.78 mmol	92 mg
Cu(II)(OTf) ₂ [361.68]	0.14 eq	0.10 mmol	36 mg
^t Bu-Box ligand [294.43]	0.17 eq	0.12 mmol	35 mg

Mesoxalic ester amide **122** (103 mg, 0.71 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (2 mL) and cooled to -78°C. To this solution was added the catalyst solution of Cu(II)(OTf)₂ (36 mg, 0.10 mmol, 0.14 eq) and ^tBu-box-ligand (35 mg, 0.12 mmol, 0.17 eq) in THF (2 mL) that was stirred for 2.5 h at ambient temperature and an excess of 1*H*-indole (92 mg, 0.78 mmol, 1.10 eq). The solution was stirred for 2.5 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (ethyl acetate) on silica gel to yield addition product **125** as a white foam (179 mg, 0.70 mmol, 95%, 80% *ee*).

TLC: R_f = 0.47 (ethyl acetate).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.46 (s, br, 1H, NH), 7.67 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-4), 7.33 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-7), 7.29-7.30 (m, 1H, H-2), 7.19 (t, 1H, J = 7.2 Hz, H-6), 7.11 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H-5), 6.88 (q, 1H, J = 7.7 Hz, NHMe), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.86 (d, 3H, J = 4.9 Hz, NCH₃) ppm.

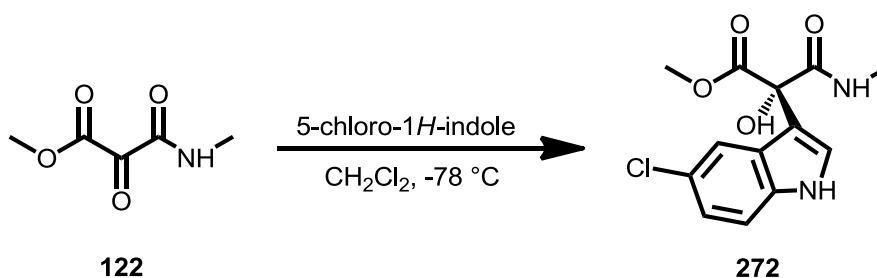
¹³C-NMR: (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 172.5 (COOMe), 169.8 (CONHMe), 136.6 (C-7a), 125.2 (C-3a), 124.3 (C-2), 122.7 (C-6), 120.6 (C-5), 120.3 (C-4), 113.3 (C-3), 111.6 (C-7), 77.9 (C_q-OH), 54.0 (OCH₃), 26.9 (NCH₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3402 (br, m), 2953 (w), 1730 (s), 1661 (s), 1620 (w), 1531 (m), 1458 (w), 1433 (m), 1413 (m), 1372 (w), 1339 (w), 1227 (s), 1158 (m), 1107 (m), 1083 (m), 1060 (m), 1031 (m), 1011 (m), 995 (m), 934 (w), 793 (m), 767 (m), 743 (s), 680 (m), 637 (m), 602 (m), 549 (m), 516 (m), 466 (w), 427 (m) cm^{-1} .

HR-MS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 285.0846, found: 285.0847.

HPLC: Column: CHIRALPAK IC[®] (Diacel Chemical Industries), *n*-hexane/ THF/ DEA (60:40:0.1), = 40 °C, flow: 0.5 mL/min, t_r [A] = 15.1 min, A[A] = 936 mAU s, t_r [B] = 16.8 min, A[B] = 8381 mAU s.

Methyl 2-(5-chloro-1*H*-indol-3-yl)-2-hydroxy-3-(methylamino)-3-oxopropanoate (272)^[89]



Mesoxalic ester amide 122 [145.11]	1.00 eq	0.66 mmol	95 mg
5-chloro-1 <i>H</i> -indole [51.59]	1.00 eq	0.73 mmol	111 mg

Mesoxalic ester amide **122** (95 mg, 0.66 mmol, 1.00 eq) was dissolved in CH_2Cl_2 (4.00 mL) and cooled to -78°C . To this solution was added 5-chloro-1*H*-indole (111 mg, 0.73 mmol, 1.00 eq). The solution was stirred for 2.5 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (ethyl acetate) on silica gel to yield addition product **272** as a white foam (135 mg, 0.46 mmol, 69%).

TLC: R_f = 0.56 (ethyl acetate).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.48 (s, br, 1H, NH), 7.69 (d, 1H, J = 1.9 Hz, H-4), 7.34 (d, 1H, J = 2.6 Hz, H-2), 7.23 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H-7), 7.14 (dd, 1H, J = 8.7, 2.0 Hz, H-6), 6.94 (q, 1H, J = 4.4 Hz, CONHMe), 4.81 (s, 1H, OH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.88 (d, 3H, J = 5.0 Hz, NCH₃) ppm.

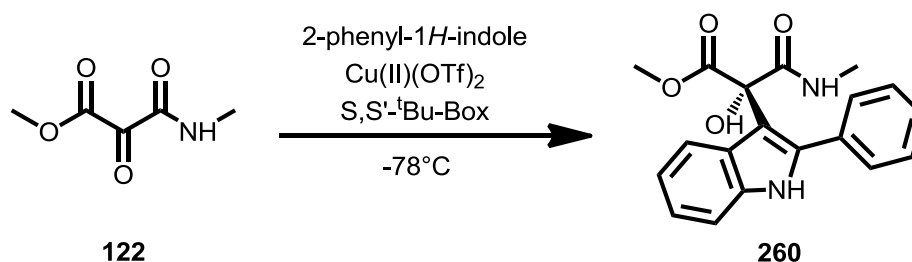
¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 172.2 (COOMe), 169.4 (CONHMe), 135.0 (C-7a), 126.31 (C-3a), 126.27 (C-5), 125.6 (C-2), 123.2 (C-6), 120.0 (C-4), 113.1 (C-3), 112.6 (C-7), 77.8 (C_q-OH), 54.2 (OCH₃), 26.9 (NCH₃) ppm.

FT-IR: (neat): ν = 3470 (w), 3437 (w), 3404 (w), 3212 (m), 1725 (s), 1672 (s), 1530 (m), 1465 (m), 1435 (m), 1419 (m), 1311 (w), 1271 (m), 1239 (s), 1166 (w), 1126 (m), 1112 (m), 1083 (s), 1068 (m), 1048 (m), 985 (w), 933 (w), 894 (m), 865 (w), 854 (w), 798 (m), 778 (w), 756 (w), 714 (w), 664 (m), 638 (m), 588 (m), 497 (m), 425 (m), 400 (m) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for C₁₃H₁₃ClN₂O₄Na [M + Na]⁺: 319.0456, found: 319.0455.

HPLC: Column: CHIRALPAK IC[®] (Diacel Chemical Industries), *n*-hexane/ THF/ DEA (60:40:0.1), = 40 °C, flow: 0.5 mL/min, t_r [A+B] = 11.3 min, A[A] = 3409 mAU s, enantiomers could not be separated.

General procedure for preparing methyl 2-hydroxy-3-(methylamino)-3-oxo-2-(2-phenyl-1*H*-indol-3-yl)propanoate (260)^[89]



Mesoxalic ester amide 122 [145.11]	1.03 eq	0.72 mmol	104 mg
2-Phenyl-1 <i>H</i> -indole [193.24]	1.00 eq	0.69 mmol	134 mg
Cu(II)(OTf) ₂ [361.68]	0.10 eq	0.08 mmol	27 mg
S,S- ^t Bu-Box ligand [294.43]	0.11 eq	0.08 mmol	23 mg

Mesoxalic ester amide **122** (104 mg, 0.72 mmol, 1.03 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL) and cooled to -78°C. To this solution were added a catalyst solution of Cu(II)(OTf)₂ (27 mg, 0.08 mmol, 0.10 eq) and ^tBu-Box-ligand (23 mg, 0.08 mmol, 0.11 eq) that was stirred for 2.5 h at room temperature in the same solvent and an excess of 2-phenyl-1*H*-indole. The solution was stirred for 2.5 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) on silica gel to yield addition product **260** as a colourless foam (187 mg, 0.55 mmol, 80%, 17% *ee*).

TLC: $R_f = 0.86$ (ethyl acetate).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.28$ (s, 1H, NH'), 7.55 (dd, 2H, $J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, H-2'), 7.38-7.46 (m, 4H, H-3', H-4', H-4), 7.35 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-7), 7.21 (ddd, 1H, $J = 8.0, 7.1, 0.9$ Hz, H-6), 7.13 (ddd, 1H, $J = 8.0, 7.0, 0.9$ Hz, H-5), 6.60 (d, 1H, $^3J = 4.1$ Hz, CONHMe), 5.15 (s, 1H, OH), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (d, 3H, $J = 5.0$ Hz, NCH₃) ppm.

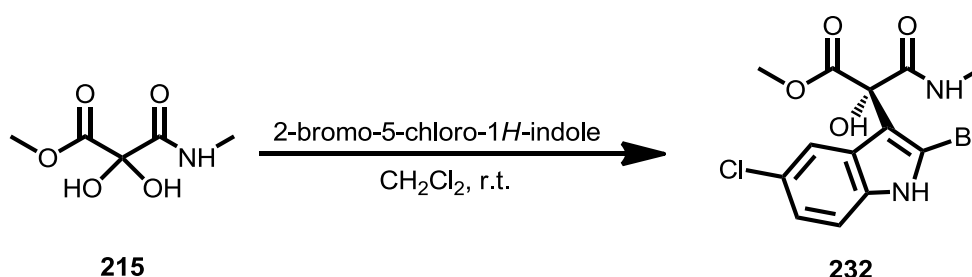
¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.2$ (COOMe) 169.7 (CONHMe), 138.4 (C-1'), 135.3 (C-7a), 132.4 (C-2), 129.4 (2C, C-3'), 128.8 (C-4'), 128.5 (2C, C-2'), 126.8 (C-3a), 122.7 (C-6), 120.9 (C-5), 119.2 (C-4), 111.1 (C-7), 110.5(C-3), 77.4 (C_q-OH), 53.1 (OCH₃), 27.0 (NCH₃) ppm.

FT-IR: (neat): $\nu = 3400$ (w), 3361 (w), 3302 (br, w), 1728 (m), 1671 (s), 1525 (m), 1490 (w), 1450 (m), 1433 (m), 1411(w), 1372 (w), 1331 (w), 1307 (w), 1236 (s), 1182 (s), 1158 (m), 1112 (m), 1074 (m), 1037 (m), 925 (w), 828 (w), 764 (m), 744 (s), 700 (s), 626 (m), 612 (m), 587 (m), 563 (m), 539 (w), 491 (w) cm⁻¹.

HR-MS (ESI): m/z calcd. for C₁₉H₁₈N₂O₄Na [M + Na]⁺: 361.1159, found: 361.1158.

HPLC: Column: CHIRALPAK IC[®] (Diacel Chemical Industries), *n*-hexane/ THF/ DEA (60:40:0.1), = 40 °C, flow: 0.5 mL/min, t_r [A] = 12.5 min, A[A] = 9263 mAU s, t_r [B] = 16.9 min, A[B] = 13004 mAU s.

Methyl 2-(5-chloro-1*H*-indol-3-yl)-2-hydroxy-3-(methylamino)-3-oxopropanoate (232)^[89]



Hydrate 215 [145.11]	1.00 eq	0.31 mmol	50.0 mg
Bromoindole 104 [51.59]	1.00 eq	0.31 mmol	70.6 mg

Hydrate **215** (50.0 mg, 0.31 mmol, 1.00 eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (1.00 mL) and molecular sieve (3 Å) was added. To this solution was added bromoindole **104** (70.6 mg, 0.31 mmol, 1.00 eq). The solution was stirred for 6 d. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ ethyl acetate) on silica gel to yield addition product **232** as a white solid (105 mg, 0.28 mmol, 91%).

TLC: R_f = 0.15 (*n*-pentane/ ethyl acetate 2:1).

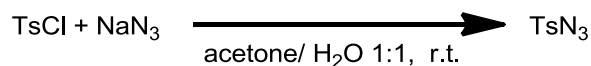
mp: decomposition >130 °C (ethyl acetate).

¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.11 (s, br, 1H, NH), 8.14 (q, 1H, J = 4.5 Hz, NHMe), 7.36 (d, 1H, J = 2.60 Hz, H-4), 7.29 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H-7), 7.10 (dd, 1H, J = 8.7, 2.1 Hz, H-6), 6.84 (s, 1H,), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 2.67 (d, 3H, J = 4.7 Hz, NCH₃) ppm.

- ^{13}C -NMR:** (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 170.5 (COOMe), 168.8 (CONHMe), 134.1 (C-7a), 127.3 (C-3a), 124.0 (C-5), 121.4 (C-6), 118.7 (C-4), 112.1 (2C, C-2, C-7), 111.4 (C-3), 77.7 ($\text{C}_q\text{-OH}$), 52.5 (OCH_3), 26.1 (NCH_3) ppm.
- FT-IR:** (neat): ν = 3427 (m), 3133 (m, br), 2948 (w), 2870 (w), 1728 (s), 1678 (s), 1569 (m), 1528 (m), 1441 (m), 1409 (m), 1334 (m), 1265 (m), 1221 (m), 1180 (w), 1145 (w), 1076 (s), 993 (m), 941 (w), 911 (m), 857 (m), 799 (m), 733 (m), 684 (m), 659 (m), 572 (m), 546 (m), 451 (m), 419 (m) cm^{-1} .
- HR-MS (ESI):** m/z calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 398.9540, found: 398.9546.

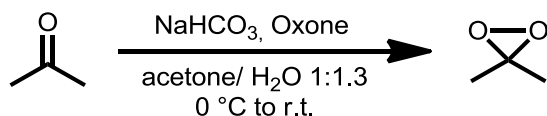
8.5 Synthesis of reagents

Tosyl azide



Tosyl chloride [190.65]	1.00 eq	0.31 mol	60.0 g
Sodium azide [65.01]	1.005 eq	0.32 mol	20.7 g

Tosyl chloride (60.0 g, 0.31 mol, 1.00 eq) and Sodium azide (20.7 g, 0.32 mol, 1.005 eq) were dissolved in acetone/water 1:1 (800 mL) and stirred for 5 h at ambient temperature. Acetone was evaporated under reduced pressure and the aqueous residue was extracted with ethyl ether (3x 300 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. Tosyl azide was obtained as colourless oil (62.3 g, 0.31 mol, quantitative). The analytical data were in match with literature.

Dimethyldioxirane

Oxone [152.17]	1.00 eq	1.58 mol	240 g
NaHCO ₃ [84.00]	0.90 eq	1.42 mol	119 g

A 3-necked round-bottomed flask (2 L) was connected to a Schlenk flask (500 mL) with an ether bridge. The Schlenk flask was cooled to -78 °C. A mixture of water (500 mL) and acetone (385 mL) was cooled to 0 °C in the 3-necked flask and NaHCO₃ (119 g, 1.42 mol, 0.90 eq) was added. The suspension was stirred vigorously and Oxone (240 g, 1.58 mol, 1.00 eq) was added in portions (5x 48.0 g) every 3 min. Further 3 min after the last addition the cooling bath was removed from the 3-necked flask and a reduced pressure of 150 mbar was applied at the Schlenk flask. A yellow solution of dimethyldioxirane in acetone condensed in the Schlenk flask and was collected for 2.5 h. It was dried over MgSO₄ and stored in the freezer (-28 °C). The concentration of the solution was determined by NMR by comparing the integral of the acetone signal (300 MHz, CDCl₃: δ = 2.17 (s, 6H)) with the integral of the DMDO signal (300 MHz, CDCl₃: δ = 1.66 (s, 6H)). Typically quantities of 250-350 mL with a concentration of 0.07 mol/L could be reached.

8.6 Crystal data

8.6.1 Crystal data of compound 208

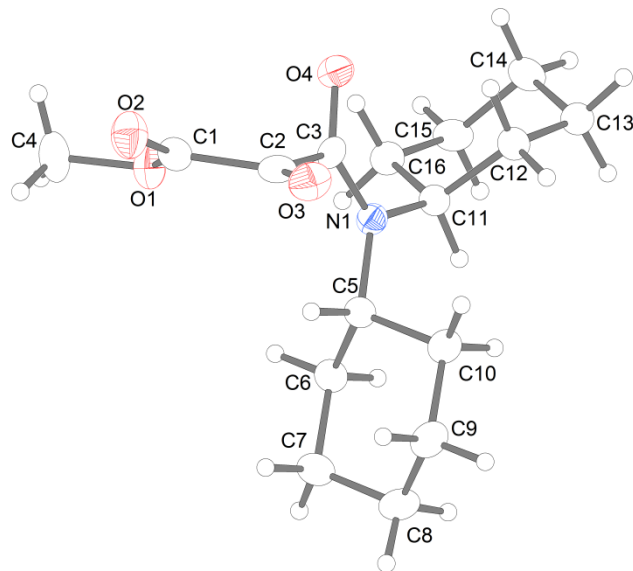


Table 16: Crystal data and structure refinement for compound **208**.

Crystal data:

Habitus, colour	prism, colourless
Crystal size	0.18 x 0.10 x 0.08 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	$a = 6.3409(5) \text{ \AA}$ $b = 8.7376(6) \text{ \AA}$ $c = 15.3855(12) \text{ \AA}$
Volume	$785.24(10) \text{ \AA}^3$
Cell determination	2677 peaks with Theta 1.4 to 27°.
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₅ N O ₄
Formula weight	295.37
Density (calculated)	1.249 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.089 mm ⁻¹
F(000)	320

Data collection:

Diffractometer type	STOE IPDS 2
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.36 to 26.73°.
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 8, -10 ≤ k ≤ 11, -19 ≤ l ≤ 19
Data collection software	STOE X-Area
Cell refinement software	STOE X-Area
Data reduction software	STOE X-Area

Solution and refinement:

Reflections collected	8379
Independent reflections	3275 [R(int) = 0.0835]

Completeness to $\theta = 25.13^\circ$	99.1 %
Observed reflections	1468[$I > 2\sigma(I)$]
Reflections used for refinement	3275
Extinction coefficient	$X = 0.0037(17)$
Absorption correction	None
Largest diff. peak and hole	0.208 and -0.197 e. \AA^{-3}
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	SHELXS-97 (Sheldrick, 1990) SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) DIAMOND 3.2g STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	3275 / 0 / 192
Goodness-of-fit on F^2	0.671
R index (all data)	$wR2 = 0.0901$
R index conventional [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0420$

Table 17: Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) for compound **208**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C1	0.5018(4)	-0.1901(3)	0.56762(15)	0.0266(5)	1
C2	0.5701(3)	-0.1376(3)	0.64811(16)	0.0277(5)	1
C3	0.4561(3)	-0.1802(3)	0.73656(15)	0.0243(5)	1
C4	0.2075(4)	-0.2422(3)	0.50906(16)	0.0405(7)	1
C5	0.2547(3)	0.1133(3)	0.72759(15)	0.0241(5)	1
C6	0.0025(3)	0.1998(3)	0.72108(15)	0.0271(5)	1
C7	-0.0448(3)	0.3778(3)	0.66822(16)	0.0305(6)	1
C8	0.0670(4)	0.4743(3)	0.71025(16)	0.0330(6)	1
C9	0.3182(3)	0.3849(3)	0.71869(16)	0.0322(6)	1
C10	0.3665(3)	0.2080(3)	0.77132(15)	0.0283(6)	1
C11	0.2271(3)	-0.1049(3)	0.86629(14)	0.0241(5)	1
C12	0.4203(3)	-0.1799(3)	0.93279(14)	0.0271(6)	1
C13	0.3400(4)	-0.2330(3)	1.02732(15)	0.0292(5)	1
C14	0.2017(3)	-0.3481(3)	1.02952(16)	0.0303(6)	1
C15	0.0031(3)	-0.2643(3)	0.96738(16)	0.0294(6)	1
C16	0.0803(3)	-0.2155(3)	0.87229(15)	0.0272(5)	1
N1	0.3129(3)	-0.0629(2)	0.77470(12)	0.0239(4)	1
O1	0.6221(3)	-0.2164(2)	0.50492(11)	0.0408(5)	1
O2	0.2957(2)	-0.1963(2)	0.58024(10)	0.0329(4)	1
O3	0.7270(2)	-0.0863(2)	0.64044(11)	0.0365(4)	1
O4	0.5216(2)	-0.3317(2)	0.76775(10)	0.0308(4)	1

Table 18: Bond lengths [Å] and angles [°] for compound **208**.

C1-O1	1.192(3)	C9-C10	1.524(3)
C1-O2	1.321(2)	C9-H9A	0.9900
C1-C2	1.551(3)	C9-H9B	0.9900
C2-O3	1.207(2)	C10-H10A	0.9900
C2-C3	1.516(3)	C10-H10B	0.9900
C3-O4	1.245(3)	C11-N1	1.480(3)
C3-N1	1.334(3)	C11-C16	1.532(3)
C4-O2	1.455(3)	C11-C12	1.539(3)
C4-H4A	0.9800	C11-H11	1.0000
C4-H4B	0.9800	C12-C13	1.524(3)
C4-H4C	0.9800	C12-H12A	0.9900
C5-N1	1.487(3)	C12-H12B	0.9900
C5-C6	1.529(3)	C13-C14	1.530(3)
C5-C10	1.534(3)	C13-H13A	0.9900
C5-H5	1.0000	C13-H13B	0.9900
C6-C7	1.532(3)	C14-C15	1.526(3)
C6-H6A	0.9900	C14-H14A	0.9900
C6-H6B	0.9900	C14-H14B	0.9900
C7-C8	1.531(3)	C15-C16	1.517(3)
C7-H7A	0.9900	C15-H15A	0.9900
C7-H7B	0.9900	C15-H15B	0.9900
C8-C9	1.528(3)	C16-H16A	0.9900
C8-H8A	0.9900	C16-H16B	0.9900
C8-H8B	0.9900		
O1-C1-O2	127.7(2)	C9-C8-H8A	109.5
O1-C1-C2	122.80(18)	C7-C8-H8A	109.5
O2-C1-C2	109.44(18)	C9-C8-H8B	109.5
O3-C2-C3	123.4(2)	C7-C8-H8B	109.5
O3-C2-C1	119.3(2)	H8A-C8-H8B	108.1
C3-C2-C1	116.51(17)	C10-C9-C8	111.22(18)
O4-C3-N1	126.9(2)	C10-C9-H9A	109.4
O4-C3-C2	111.5(2)	C8-C9-H9A	109.4
N1-C3-C2	121.5(2)	C10-C9-H9B	109.4
O2-C4-H4A	109.5	C8-C9-H9B	109.4
O2-C4-H4B	109.5	H9A-C9-H9B	108.0
H4A-C4-H4B	109.5	C9-C10-C5	110.27(18)
O2-C4-H4C	109.5	C9-C10-H10A	109.6
H4A-C4-H4C	109.5	C5-C10-H10A	109.6
H4B-C4-H4C	109.5	C9-C10-H10B	109.6
N1-C5-C6	112.57(16)	C5-C10-H10B	109.6
N1-C5-C10	110.89(17)	H10A-C10-H10B	108.1
C6-C5-C10	110.97(19)	N1-C11-C16	112.11(17)
N1-C5-H5	107.4	N1-C11-C12	110.59(16)
C6-C5-H5	107.4	C16-C11-C12	112.52(17)
C10-C5-H5	107.4	N1-C11-H11	107.1
C5-C6-C7	109.67(16)	C16-C11-H11	107.1
C5-C6-H6A	109.7	C12-C11-H11	107.1
C7-C6-H6A	109.7	C13-C12-C11	112.20(17)
C5-C6-H6B	109.7	C13-C12-H12A	109.2
C7-C6-H6B	109.7	C11-C12-H12A	109.2
H6A-C6-H6B	108.2	C13-C12-H12B	109.2
C8-C7-C6	111.42(18)	C11-C12-H12B	109.2
C8-C7-H7A	109.3	H12A-C12-H12B	107.9
C6-C7-H7A	109.3	C12-C13-C14	110.83(18)
C8-C7-H7B	109.3	C12-C13-H13A	109.5
C6-C7-H7B	109.3	C14-C13-H13A	109.5
H7A-C7-H7B	108.0	C12-C13-H13B	109.5
C9-C8-C7	110.60(19)	C14-C13-H13B	109.5

H13A-C13-H13B	108.1	H15A-C15-H15B	108.0
C15-C14-C13	110.70(19)	C15-C16-C11	111.41(17)
C15-C14-H14A	109.5	C15-C16-H16A	109.3
C13-C14-H14A	109.5	C11-C16-H16A	109.3
C15-C14-H14B	109.5	C15-C16-H16B	109.3
C13-C14-H14B	109.5	C11-C16-H16B	109.3
H14A-C14-H14B	108.1	H16A-C16-H16B	108.0
C16-C15-C14	110.99(18)	C3-N1-C11	120.55(18)
C16-C15-H15A	109.4	C3-N1-C5	119.47(19)
C14-C15-H15A	109.4	C11-N1-C5	119.77(19)
C16-C15-H15B	109.4	C1-O2-C4	115.61(17)
C14-C15-H15B	109.4		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 19: Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for compound **208**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C1	0.0291(12)	0.0271(14)	0.0204(13)	-0.0021(11)	0.0036(10)	-0.0074(10)
C2	0.0243(12)	0.0189(13)	0.0361(15)	-0.0042(11)	-0.0017(10)	-0.0026(10)
C3	0.0266(12)	0.0225(14)	0.0282(13)	-0.0094(11)	-0.0050(10)	-0.0098(10)
C4	0.0439(15)	0.0595(19)	0.0267(15)	-0.0088(13)	-0.0050(11)	-0.0269(14)
C5	0.0255(12)	0.0223(13)	0.0246(13)	-0.0032(10)	-0.0024(9)	-0.0081(10)
C6	0.0248(12)	0.0261(14)	0.0301(14)	-0.0048(11)	-0.0057(10)	-0.0071(10)
C7	0.0266(12)	0.0271(14)	0.0330(15)	-0.0031(11)	-0.0031(10)	-0.0034(10)
C8	0.0366(13)	0.0228(14)	0.0366(15)	-0.0061(11)	0.0038(11)	-0.0067(11)
C9	0.0335(13)	0.0294(15)	0.0384(16)	-0.0116(12)	0.0013(11)	-0.0135(11)
C10	0.0279(12)	0.0259(13)	0.0341(15)	-0.0078(11)	-0.0043(10)	-0.0105(10)
C11	0.0260(12)	0.0225(13)	0.0235(13)	-0.0039(10)	-0.0024(9)	-0.0073(10)
C12	0.0261(12)	0.0258(14)	0.0307(14)	-0.0052(11)	-0.0070(10)	-0.0085(11)
C13	0.0314(12)	0.0249(14)	0.0304(14)	-0.0060(11)	-0.0064(10)	-0.0062(10)
C14	0.0313(13)	0.0273(14)	0.0287(14)	0.0013(11)	-0.0033(10)	-0.0086(11)
C15	0.0254(12)	0.0237(14)	0.0372(15)	-0.0024(11)	-0.0002(10)	-0.0078(10)
C16	0.0240(11)	0.0259(13)	0.0338(15)	-0.0068(11)	-0.0043(10)	-0.0093(10)
N1	0.0238(10)	0.0232(11)	0.0255(11)	-0.0067(9)	-0.0013(8)	-0.0072(8)
O1	0.0365(9)	0.0548(13)	0.0337(11)	-0.0150(9)	0.0018(8)	-0.0149(9)
O2	0.0328(9)	0.0432(11)	0.0278(10)	-0.0094(8)	-0.0012(7)	-0.0173(8)
O3	0.0312(9)	0.0338(10)	0.0464(11)	-0.0096(9)	0.0016(7)	-0.0127(8)
O4	0.0328(9)	0.0243(10)	0.0351(10)	-0.0079(8)	-0.0028(7)	-0.0071(7)

Table 20: Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters (\AA^2) for compound **208**

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H4A	0.2307	-0.1736	0.4518	0.061	1
H4B	0.0474	-0.2247	0.5194	0.061	1
H4C	0.2851	-0.3590	0.5081	0.061	1
H5	0.3159	0.1146	0.6654	0.029	1
H6A	-0.0643	0.2008	0.7816	0.032	1
H6B	-0.0659	0.1388	0.6910	0.032	1
H7A	0.0113	0.3758	0.6063	0.037	1
H7B	-0.2081	0.4345	0.6662	0.037	1
H8A	0.0405	0.5865	0.6729	0.040	1
H8B	0.0004	0.4862	0.7700	0.040	1
H9A	0.3870	0.3834	0.6585	0.039	1
H9B	0.3861	0.4459	0.7490	0.039	1
H10A	0.3094	0.2093	0.8332	0.034	1
H10B	0.5298	0.1514	0.7735	0.034	1
H11	0.1304	0.0012	0.8826	0.029	1
H12A	0.5304	-0.2771	0.9137	0.033	1
H12B	0.4963	-0.0972	0.9322	0.033	1
H13A	0.2482	-0.1339	1.0502	0.035	1
H13B	0.4704	-0.2908	1.0665	0.035	1
H14A	0.2968	-0.4511	1.0111	0.036	1
H14B	0.1472	-0.3782	1.0911	0.036	1
H15A	-0.0837	-0.3408	0.9696	0.035	1
H15B	-0.0959	-0.1643	0.9877	0.035	1
H16A	-0.0516	-0.1559	0.8341	0.033	1
H16B	0.1658	-0.3166	0.8498	0.033	1

Table 21: Torsion angles [°] for compound **208**.

O1-C1-C2-O3	16.6(4)	C12-C13-C14-C15	-57.4(3)
O2-C1-C2-O3	-162.14(19)	C13-C14-C15-C16	58.9(3)
O1-C1-C2-C3	-154.0(2)	C14-C15-C16-C11	-55.8(3)
O2-C1-C2-C3	27.3(3)	N1-C11-C16-C15	177.22(18)
O3-C2-C3-O4	-99.2(3)	C12-C11-C16-C15	51.8(3)
C1-C2-C3-O4	70.9(2)	O4-C3-N1-C11	4.8(3)
O3-C2-C3-N1	77.8(3)	C2-C3-N1-C11	-171.69(17)
C1-C2-C3-N1	-112.1(2)	O4-C3-N1-C5	179.52(19)
N1-C5-C6-C7	-177.41(19)	C2-C3-N1-C5	3.0(3)
C10-C5-C6-C7	57.6(2)	C16-C11-N1-C3	-65.9(2)
C5-C6-C7-C8	-56.9(2)	C12-C11-N1-C3	60.5(2)
C6-C7-C8-C9	56.1(2)	C16-C11-N1-C5	119.40(19)
C7-C8-C9-C10	-55.9(3)	C12-C11-N1-C5	-114.2(2)
C8-C9-C10-C5	56.8(3)	C6-C5-N1-C3	128.47(19)
N1-C5-C10-C9	176.20(19)	C10-C5-N1-C3	-106.5(2)
C6-C5-C10-C9	-57.9(2)	C6-C5-N1-C11	-56.8(2)
N1-C11-C12-C13	-177.09(18)	C10-C5-N1-C11	68.2(2)
C16-C11-C12-C13	-50.9(3)	O1-C1-O2-C4	0.6(3)
C11-C12-C13-C14	53.3(3)	C2-C1-O2-C4	179.24(19)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

8.6.2 Crystal data of compound **212**

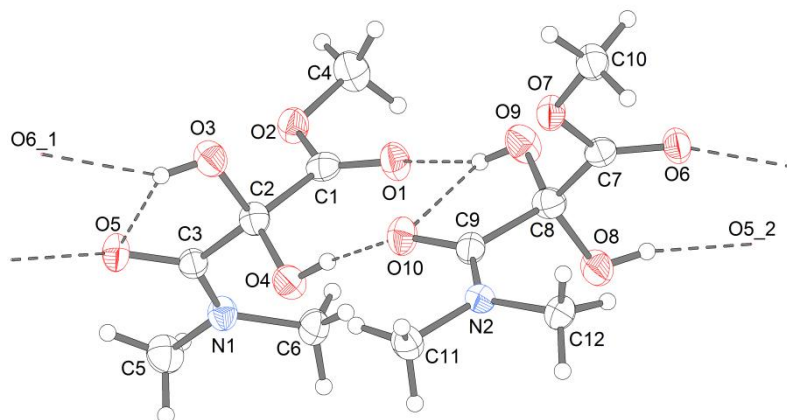


Table 22: Crystal data and structure refinement for compound **212**.

Crystal data:

Habitus, colour	prism, colourless	
Crystal size	0.13 x 0.12 x 0.11 mm ³	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P c	Z = 4
Unit cell dimensions	a = 8.1135(7) Å	α = 90°.
	b = 11.3953(8) Å	β = 109.952(7)°.
	c = 9.5595(9) Å	γ = 90°.

Experimenteller Teil

Volume	830.78(12) Å ³
Cell determination	2539 peaks with Theta 27 to 1.8°.
Empirical formula	C ₆ H ₁₁ N O ₅
Formula weight	177.16
Density (calculated)	1.416 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.124 mm ⁻¹
F(000)	376

Data collection:

Diffractometer type	STOE IPDS 2
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.79 to 26.75°.
Index ranges	-10<=h<=10, -14<=k<=13, -12<=l<=12
Data collection software	STOE X-Area
Cell refinement software	STOE X-Area
Data reduction software	STOE X-Area

Solution and refinement:

Reflections collected	4455
Independent reflections	3016 [R(int) = 0.0366]
Completeness to theta = 25.15°	100.0 %
Observed reflections	2025[I>2(I)]
Reflections used for refinement	3016
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.0520 and 0.9263
Flack parameter (absolute struct.)	0.7(11)
Largest diff. peak and hole	0.140 and -0.156 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated, constrained
Programs used	SIR2008 (Giacovazzo et al, 2008) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2g STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	3016 / 2 / 227
Goodness-of-fit on F ²	0.770
R index (all data)	wR2 = 0.0600
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0320

Table 23: Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) for compound **212**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C1	0.1844(4)	0.0869(3)	0.2119(3)	0.0253(7)	1
C2	0.0609(4)	0.1866(3)	0.1335(3)	0.0256(6)	1
C3	-0.1345(4)	0.1551(3)	0.0750(3)	0.0241(6)	1
C4	0.2440(4)	-0.1152(2)	0.2029(3)	0.0370(8)	1
C5	-0.3932(4)	0.0744(3)	0.1103(3)	0.0364(8)	1
C6	-0.1115(4)	0.0804(3)	0.3242(2)	0.0344(7)	1
C7	0.8372(4)	0.3554(2)	0.6122(3)	0.0241(6)	1
C8	0.6454(4)	0.3221(3)	0.5746(3)	0.0278(7)	1
C9	0.5127(4)	0.4135(3)	0.4761(3)	0.0256(7)	1
C10	1.0441(4)	0.4437(3)	0.5191(3)	0.0318(7)	1
C11	0.3971(4)	0.6104(3)	0.4295(3)	0.0315(7)	1
C12	0.6571(4)	0.5720(2)	0.6520(3)	0.0314(7)	1
O1	0.3143(2)	0.09955(17)	0.32057(19)	0.0326(5)	1
O2	0.1337(3)	-0.01468(16)	0.14238(19)	0.0298(5)	1
O3	0.1159(3)	0.21368(18)	0.0135(2)	0.0325(5)	1
O4	0.0762(3)	0.28233(17)	0.2290(2)	0.0303(5)	1
O5	-0.2190(2)	0.17741(18)	-0.05835(17)	0.0311(5)	1
O6	0.9515(3)	0.33497(18)	0.73032(18)	0.0298(5)	1
O7	0.8657(2)	0.40732(17)	0.49747(17)	0.0279(5)	1
O8	0.5995(2)	0.31071(19)	0.70246(19)	0.0342(5)	1
O9	0.6294(3)	0.21730(17)	0.4975(2)	0.0346(5)	1
O10	0.3993(2)	0.37514(18)	0.36214(18)	0.0322(5)	1
N1	-0.2092(3)	0.1082(2)	0.1659(2)	0.0265(5)	1
N2	0.5217(3)	0.5237(2)	0.5197(2)	0.0247(5)	1

Table 24: Bond lengths [Å] and angles [°] for compound **212**.

C1-O1	1.209(3)	C7-C8	1.521(4)
C1-O2	1.328(3)	C8-O9	1.385(3)
C1-C2	1.531(4)	C8-O8	1.401(3)
C2-O3	1.399(3)	C8-C9	1.561(4)
C2-O4	1.401(3)	C9-O10	1.241(3)
C2-C3	1.533(4)	C9-N2	1.318(4)
C3-O5	1.250(3)	C10-O7	1.451(3)
C3-N1	1.330(3)	C10-H10A	0.9800
C4-O2	1.447(3)	C10-H10B	0.9800
C4-H4A	0.9800	C10-H10C	0.9800
C4-H4B	0.9800	C11-N2	1.465(4)
C4-H4C	0.9800	C11-H11A	0.9800
C5-N1	1.455(4)	C11-H11B	0.9800
C5-H5A	0.9800	C11-H11C	0.9800
C5-H5B	0.9800	C12-N2	1.470(3)
C5-H5C	0.9800	C12-H12A	0.9800
C6-N1	1.484(3)	C12-H12B	0.9800
C6-H6A	0.9800	C12-H12C	0.9800
C6-H6B	0.9800	O3-H3	0.8400
C6-H6C	0.9800	O4-H4	0.8400
C7-O6	1.214(3)	O8-H8	0.8400
C7-O7	1.334(3)	O9-H9	0.8400
O1-C1-O2	124.3(3)	O8-C8-C7	111.8(2)
O1-C1-C2	124.4(3)	O9-C8-C9	109.5(2)
O2-C1-C2	111.2(2)	O8-C8-C9	104.7(2)
O3-C2-O4	112.4(2)	C7-C8-C9	114.5(2)
O3-C2-C1	103.1(2)	O10-C9-N2	123.9(3)
O4-C2-C1	111.2(2)	O10-C9-C8	116.5(3)
O3-C2-C3	109.4(2)	N2-C9-C8	119.5(2)
O4-C2-C3	105.7(2)	O7-C10-H10A	109.5
C1-C2-C3	115.3(2)	O7-C10-H10B	109.5
O5-C3-N1	122.3(3)	H10A-C10-H10B	109.5
O5-C3-C2	117.6(2)	O7-C10-H10C	109.5
N1-C3-C2	120.1(2)	H10A-C10-H10C	109.5
O2-C4-H4A	109.5	H10B-C10-H10C	109.5
O2-C4-H4B	109.5	N2-C11-H11A	109.5
H4A-C4-H4B	109.5	N2-C11-H11B	109.5
O2-C4-H4C	109.5	H11A-C11-H11B	109.5
H4A-C4-H4C	109.5	N2-C11-H11C	109.5
H4B-C4-H4C	109.5	H11A-C11-H11C	109.5
N1-C5-H5A	109.5	H11B-C11-H11C	109.5
N1-C5-H5B	109.5	N2-C12-H12A	109.5
H5A-C5-H5B	109.5	N2-C12-H12B	109.5
N1-C5-H5C	109.5	H12A-C12-H12B	109.5
H5A-C5-H5C	109.5	N2-C12-H12C	109.5
H5B-C5-H5C	109.5	H12A-C12-H12C	109.5
N1-C6-H6A	109.5	H12B-C12-H12C	109.5
N1-C6-H6B	109.5	C1-O2-C4	116.5(2)
H6A-C6-H6B	109.5	C2-O3-H3	109.5
N1-C6-H6C	109.5	C2-O4-H4	109.5
H6A-C6-H6C	109.5	C7-O7-C10	117.0(2)
H6B-C6-H6C	109.5	C8-O8-H8	109.5
O6-C7-O7	123.9(3)	C8-O9-H9	109.5
O6-C7-C8	124.5(2)	C3-N1-C5	120.5(2)
O7-C7-C8	111.5(2)	C3-N1-C6	123.2(2)
O9-C8-O8	112.3(2)	C5-N1-C6	116.2(2)
O9-C8-C7	104.1(2)	C9-N2-C11	120.3(2)

C9-N2-C12 125.0(2) C11-N2-C12 114.7(2)

Table 25: Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for compound **212**.The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C1	0.0297(19)	0.0243(16)	0.0270(13)	0.0022(12)	0.0161(14)	-0.0007(14)
C2	0.0252(17)	0.0265(16)	0.0251(12)	0.0042(12)	0.0085(12)	-0.0027(14)
C3	0.0254(17)	0.0213(16)	0.0234(13)	-0.0027(11)	0.0055(13)	0.0019(13)
C4	0.036(2)	0.0265(17)	0.0421(15)	-0.0018(14)	0.0052(14)	0.0005(15)
C5	0.0287(19)	0.0408(18)	0.0397(16)	0.0015(13)	0.0118(14)	-0.0058(16)
C6	0.0326(18)	0.0455(19)	0.0246(13)	0.0058(13)	0.0089(13)	0.0037(15)
C7	0.0274(18)	0.0198(15)	0.0256(13)	-0.0033(12)	0.0096(14)	-0.0012(13)
C8	0.0326(19)	0.0232(16)	0.0298(13)	0.0029(12)	0.0136(14)	0.0033(15)
C9	0.0203(16)	0.0358(18)	0.0215(12)	0.0019(12)	0.0082(12)	-0.0035(14)
C10	0.0278(18)	0.0380(19)	0.0294(14)	0.0052(13)	0.0094(13)	-0.0015(15)
C11	0.0302(18)	0.0294(17)	0.0326(13)	0.0028(13)	0.0077(13)	0.0043(14)
C12	0.0315(18)	0.0349(16)	0.0250(12)	-0.0053(12)	0.0060(12)	0.0000(14)
O1	0.0267(13)	0.0328(12)	0.0310(10)	-0.0013(9)	0.0005(10)	0.0003(10)
O2	0.0349(13)	0.0235(11)	0.0268(9)	0.0003(9)	0.0052(9)	0.0032(10)
O3	0.0290(13)	0.0386(12)	0.0317(10)	0.0125(9)	0.0126(9)	0.0035(10)
O4	0.0266(13)	0.0258(11)	0.0342(10)	-0.0061(8)	0.0051(9)	0.0002(10)
O5	0.0311(13)	0.0359(11)	0.0215(9)	0.0048(8)	0.0029(9)	0.0010(10)
O6	0.0246(11)	0.0370(12)	0.0247(9)	0.0061(8)	0.0043(9)	0.0030(10)
O7	0.0233(12)	0.0365(12)	0.0224(9)	0.0034(8)	0.0059(8)	-0.0045(10)
O8	0.0302(13)	0.0444(14)	0.0299(10)	0.0140(9)	0.0129(10)	0.0063(11)
O9	0.0255(13)	0.0285(11)	0.0432(11)	-0.0075(10)	0.0031(10)	-0.0041(10)
O10	0.0273(13)	0.0369(13)	0.0269(9)	-0.0027(8)	0.0020(9)	-0.0054(10)
N1	0.0249(14)	0.0289(13)	0.0245(10)	0.0044(10)	0.0070(10)	-0.0022(11)
N2	0.0237(13)	0.0253(14)	0.0244(11)	-0.0007(10)	0.0074(10)	0.0032(11)

Table 26: Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters (\AA^2) for compound **212**.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H4A	0.3636	-0.0991	0.2051	0.056	1
H4B	0.1978	-0.1840	0.1403	0.056	1
H4C	0.2456	-0.1305	0.3042	0.056	1
H5A	-0.4393	0.0831	0.0018	0.055	1
H5B	-0.4596	0.1250	0.1548	0.055	1
H5C	-0.4047	-0.0075	0.1368	0.055	1
H6A	-0.0830	-0.0034	0.3342	0.052	1
H6B	-0.1840	0.0999	0.3846	0.052	1
H6C	-0.0030	0.1264	0.3585	0.052	1
H10A	1.1224	0.3758	0.5480	0.048	1
H10B	1.0806	0.5032	0.5977	0.048	1
H10C	1.0496	0.4768	0.4262	0.048	1
H11A	0.3276	0.6422	0.4868	0.047	1
H11B	0.3189	0.5727	0.3390	0.047	1
H11C	0.4614	0.6742	0.4024	0.047	1
H12A	0.7524	0.6053	0.6234	0.047	1
H12B	0.7036	0.5094	0.7251	0.047	1
H12C	0.6058	0.6336	0.6958	0.047	1
H3	0.0328	0.2449	-0.0546	0.049	1
H4	0.1827	0.2983	0.2718	0.045	1
H8	0.6842	0.2823	0.7717	0.051	1
H9	0.5241	0.2071	0.4441	0.052	1

Table 27: Torsion angles [°] for compound **212**.

O1-C1-C2-O3	98.7(3)	O9-C8-C9-O10	11.5(3)
O2-C1-C2-O3	-79.3(3)	O8-C8-C9-O10	-109.1(3)
O1-C1-C2-O4	-21.9(3)	C7-C8-C9-O10	128.1(2)
O2-C1-C2-O4	160.1(2)	O9-C8-C9-N2	-171.0(2)
O1-C1-C2-C3	-142.2(2)	O8-C8-C9-N2	68.4(3)
O2-C1-C2-C3	39.9(3)	C7-C8-C9-N2	-54.5(3)
O3-C2-C3-O5	-12.2(3)	O1-C1-O2-C4	-0.2(4)
O4-C2-C3-O5	109.0(3)	C2-C1-O2-C4	177.7(2)
C1-C2-C3-O5	-127.8(3)	O6-C7-O7-C10	-1.8(4)
O3-C2-C3-N1	169.1(2)	C8-C7-O7-C10	179.9(2)
O4-C2-C3-N1	-69.6(3)	O5-C3-N1-C5	3.5(4)
C1-C2-C3-N1	53.5(3)	C2-C3-N1-C5	-178.0(3)
O6-C7-C8-O9	-96.7(3)	O5-C3-N1-C6	179.7(3)
O7-C7-C8-O9	81.5(2)	C2-C3-N1-C6	-1.8(4)
O6-C7-C8-O8	24.8(4)	O10-C9-N2-C11	-2.2(4)
O7-C7-C8-O8	-157.0(2)	C8-C9-N2-C11	-179.4(2)
O6-C7-C8-C9	143.7(3)	O10-C9-N2-C12	-178.3(2)
O7-C7-C8-C9	-38.1(3)	C8-C9-N2-C12	4.4(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 28: Hydrogen bonds for compound **212** [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O3-H3...O5	0.84	2.17	2.598(3)	111.4
O3-H3...O6#1	0.84	2.19	2.925(3)	146.3
O4-H4...O10	0.84	1.89	2.708(3)	164.8
O8-H8...O5#2	0.84	1.95	2.721(3)	151.7
O9-H9...O1	0.84	2.10	2.872(3)	151.9
O9-H9...O10	0.84	2.18	2.597(3)	110.4

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x-1,y,z-1 #2 x+1,y,z+1

8.6.3 Crystal data of compound **213**

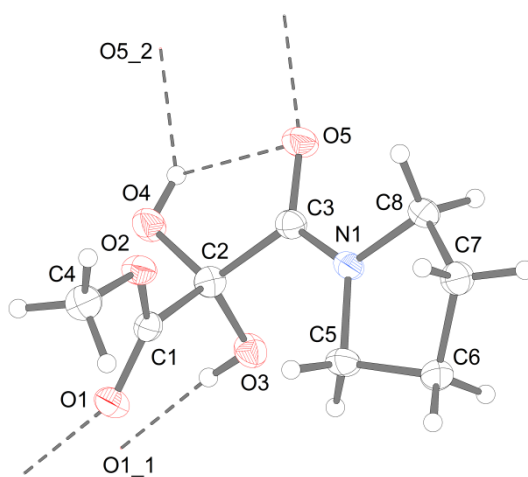


Table 29: Crystal data and structure refinement for compound **213**.

Crystal data:

Habitus, colour	prism, colourless
Crystal size	0.17 x 0.11 x 0.09 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	$a = 6.7391(9) \text{ \AA}$ $b = 7.4506(9) \text{ \AA}$ $c = 10.0039(14) \text{ \AA}$
	$Z = 2$ $\alpha = 79.032(10)^\circ$ $\beta = 85.557(11)^\circ$ $\gamma = 67.967(10)^\circ$
Volume	457.10(10) Å ³
Cell determination	2436 peaks with Theta 3 to 26.5°.
Empirical formula	C ₈ H ₁₃ N O ₅
Formula weight	203.19
Density (calculated)	1.476 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.123 mm ⁻¹
F(000)	216

Data collection:

Diffractometer type	STOE IPDS 2
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.07 to 26.68°.
Index ranges	-8<= <i>h</i> <=8, -8<= <i>k</i> <=9, -12<= <i>l</i> <=12
Data collection software	STOE X-Area
Cell refinement software	STOE X-Area
Data reduction software	STOE X-Area

Solution and refinement:

Reflections collected	3880
Independent reflections	1902 [R(int) = 0.0410]
Completeness to theta = 25.10°	98.9 %
Observed reflections	1194 [I > 2(I)]
Reflections used for refinement	1902
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.0842 and 0.9111
Largest diff. peak and hole	0.248 and -0.151 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constrained refinement
Programs used	SIR208 (Giacovazzo et al, 2008) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2g STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	1902 / 0 / 130
Goodness-of-fit on F ²	0.785
R index (all data)	wR2 = 0.0643
R index conventional [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0310

Table 30: Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) for compound **213**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$	Occupancy
C1	0.2394(2)	0.5652(2)	0.33368(15)	0.0200(3)	1
C2	0.1560(2)	0.4403(2)	0.26397(15)	0.0207(3)	1
C3	0.3131(2)	0.3421(2)	0.15492(15)	0.0199(3)	1
C4	0.4340(3)	0.7777(2)	0.29535(17)	0.0266(4)	1
C5	0.6109(2)	0.1916(2)	0.32647(15)	0.0253(4)	1
C6	0.8223(2)	0.0241(2)	0.31429(15)	0.0233(4)	1
C7	0.8854(2)	0.0694(2)	0.16474(16)	0.0249(4)	1
C8	0.6740(2)	0.1424(2)	0.08998(15)	0.0225(4)	1
N1	0.5130(2)	0.23037(18)	0.19109(12)	0.0204(3)	1
O1	0.21066(16)	0.58111(16)	0.45259(10)	0.0248(3)	1
O2	0.34306(16)	0.65527(15)	0.24500(10)	0.0229(3)	1
O3	0.12554(17)	0.28865(15)	0.35962(11)	0.0247(3)	1
O4	-0.03535(16)	0.57371(16)	0.20476(11)	0.0263(3)	1
O5	0.24552(17)	0.36815(16)	0.03859(10)	0.0267(3)	1

Table 31: Bond lengths [Å] and angles [°] for compound **213**.

C1-O1	1.2114(18)	C5-H5A	0.9900
C1-O2	1.3247(18)	C5-H5B	0.9900
C1-C2	1.538(2)	C6-C7	1.533(2)
C2-O4	1.3908(17)	C6-H6A	0.9900
C2-O3	1.4027(18)	C6-H6B	0.9900
C2-C3	1.546(2)	C7-C8	1.521(2)
C3-O5	1.2367(18)	C7-H7A	0.9900
C3-N1	1.3257(19)	C7-H7B	0.9900
C4-O2	1.4505(19)	C8-N1	1.4761(19)
C4-H4A	0.9800	C8-H8A	0.9900
C4-H4B	0.9800	C8-H8B	0.9900
C4-H4C	0.9800	O3-H3	0.8400
C5-N1	1.4830(18)	O4-H4	0.8400
C5-C6	1.516(2)		
O1-C1-O2	124.94(15)	C5-C6-C7	103.10(12)
O1-C1-C2	124.52(14)	C5-C6-H6A	111.1
O2-C1-C2	110.52(12)	C7-C6-H6A	111.1
O4-C2-O3	112.06(12)	C5-C6-H6B	111.1
O4-C2-C1	104.12(12)	C7-C6-H6B	111.1
O3-C2-C1	110.60(12)	H6A-C6-H6B	109.1
O4-C2-C3	110.74(12)	C8-C7-C6	103.39(12)
O3-C2-C3	106.87(12)	C8-C7-H7A	111.1
C1-C2-C3	112.55(12)	C6-C7-H7A	111.1
O5-C3-N1	122.99(14)	C8-C7-H7B	111.1
O5-C3-C2	118.48(13)	C6-C7-H7B	111.1
N1-C3-C2	118.51(12)	H7A-C7-H7B	109.0
O2-C4-H4A	109.5	N1-C8-C7	103.83(12)
O2-C4-H4B	109.5	N1-C8-H8A	111.0
H4A-C4-H4B	109.5	C7-C8-H8A	111.0
O2-C4-H4C	109.5	N1-C8-H8B	111.0
H4A-C4-H4C	109.5	C7-C8-H8B	111.0
H4B-C4-H4C	109.5	H8A-C8-H8B	109.0
N1-C5-C6	102.85(13)	C3-N1-C8	121.11(12)
N1-C5-H5A	111.2	C3-N1-C5	127.33(13)
C6-C5-H5A	111.2	C8-N1-C5	111.32(12)
N1-C5-H5B	111.2	C1-O2-C4	117.34(12)
C6-C5-H5B	111.2	C2-O3-H3	109.5
H5A-C5-H5B	109.1	C2-O4-H4	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 32: Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for compound **213**:

The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C1	0.0165(8)	0.0197(8)	0.0196(8)	-0.0028(6)	-0.0012(6)	-0.0019(6)
C2	0.0192(8)	0.0221(8)	0.0211(8)	-0.0033(6)	0.0005(7)	-0.0082(6)
C3	0.0232(8)	0.0200(8)	0.0186(8)	-0.0032(6)	-0.0012(7)	-0.0101(7)
C4	0.0289(9)	0.0266(9)	0.0281(9)	-0.0036(7)	-0.0037(7)	-0.0143(7)
C5	0.0259(9)	0.0299(9)	0.0177(8)	-0.0052(7)	-0.0053(7)	-0.0061(7)
C6	0.0244(8)	0.0232(8)	0.0213(8)	-0.0031(6)	-0.0038(7)	-0.0072(7)
C7	0.0226(8)	0.0258(8)	0.0244(8)	-0.0041(7)	0.0010(7)	-0.0070(7)
C8	0.0237(8)	0.0242(8)	0.0174(8)	-0.0045(6)	0.0033(7)	-0.0068(7)
N1	0.0215(7)	0.0227(7)	0.0161(6)	-0.0057(5)	0.0004(5)	-0.0062(6)
O1	0.0265(6)	0.0299(6)	0.0186(6)	-0.0069(5)	0.0013(5)	-0.0101(5)
O2	0.0279(6)	0.0250(6)	0.0186(6)	-0.0030(5)	-0.0016(5)	-0.0130(5)
O3	0.0282(6)	0.0242(6)	0.0232(6)	-0.0058(5)	0.0064(5)	-0.0119(5)
O4	0.0224(6)	0.0303(6)	0.0241(6)	-0.0100(5)	-0.0048(5)	-0.0040(5)
O5	0.0265(6)	0.0322(6)	0.0198(6)	-0.0065(5)	-0.0047(5)	-0.0072(5)

Table 33: Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters (\AA^2) for compound **213**.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H4A	0.5255	0.7011	0.3736	0.040	1
H4B	0.3184	0.8911	0.3233	0.040	1
H4C	0.5194	0.8238	0.2232	0.040	1
H5A	0.5206	0.1522	0.4000	0.030	1
H5B	0.6335	0.3087	0.3444	0.030	1
H6A	0.8047	-0.1045	0.3352	0.028	1
H6B	0.9306	0.0233	0.3761	0.028	1
H7A	0.9489	0.1719	0.1507	0.030	1
H7B	0.9890	-0.0501	0.1340	0.030	1
H8A	0.6717	0.2416	0.0081	0.027	1
H8B	0.6485	0.0323	0.0621	0.027	1
H3	0.0258	0.3371	0.4132	0.037	1
H4	-0.0485	0.5473	0.1287	0.039	1

Table 34: Torsion angles [°] for compound **213**.

O1-C1-C2-O4	95.63(16)
O2-C1-C2-O4	-83.21(14)
O1-C1-C2-O3	-24.9(2)
O2-C1-C2-O3	156.24(12)
O1-C1-C2-C3	-144.38(14)
O2-C1-C2-C3	36.78(16)
O4-C2-C3-O5	-10.1(2)
O3-C2-C3-O5	112.19(15)
C1-C2-C3-O5	-126.21(14)
O4-C2-C3-N1	171.28(12)
O3-C2-C3-N1	-66.42(17)
C1-C2-C3-N1	55.19(18)
N1-C5-C6-C7	34.34(16)
C5-C6-C7-C8	-39.57(16)
C6-C7-C8-N1	28.74(15)
O5-C3-N1-C8	5.2(2)
C2-C3-N1-C8	-176.23(13)
O5-C3-N1-C5	179.10(14)
C2-C3-N1-C5	-2.4(2)
C7-C8-N1-C3	167.29(13)
C7-C8-N1-C5	-7.47(16)
C6-C5-N1-C3	168.59(14)
C6-C5-N1-C8	-17.05(16)
O1-C1-O2-C4	1.8(2)
C2-C1-O2-C4	-179.35(12)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 35: Hydrogen bonds for compound **213** [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O3-H3...O1#1	0.84	1.99	2.8264(15)	173.0
O4-H4...O5	0.84	2.17	2.6454(15)	115.6
O4-H4...O5#2	0.84	2.07	2.7916(15)	144.0

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x,-y+1,-z+1 #2 -x,-y+1,-z

8.6.4 Crystal data of compound 102

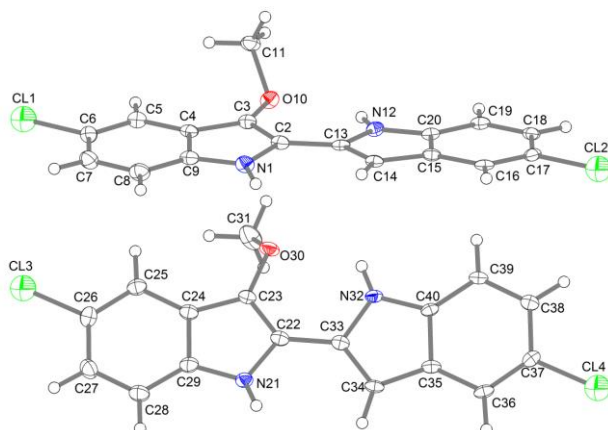


Table 36: Crystal data and structure refinement for compound **102**.

Crystal data:

Habitus, colour	prism, colourless
Crystal size	0.250 x 0.110 x 0.060 mm ³
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /n
Unit cell dimensions	$a = 9.1614(6) \text{ \AA}$ $b = 34.1831(16) \text{ \AA}$ $c = 9.3264(4) \text{ \AA}$
	$Z = 8$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 101.499(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	2862.1(3) Å ³
Cell determination	4252 peaks with Theta 2.5 to 27.1°.
Empirical formula	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O
Formula weight	331.19
Density (calculated)	1.537 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.456 mm ⁻¹
F(000)	1360

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.346 to 25.499°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 11, -41 ≤ k ≤ 41, -11 ≤ l ≤ 11
Data collection software	Bruker Instrument Service v3.0.31
Cell refinement software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)

Solution and refinement:

Reflections collected	18182
Independent reflections	5314 [R(int) = 0.0475]
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Observed reflections	3923 [I > 2(I)]
Reflections used for refinement	5314
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Largest diff. peak and hole	0.310 and -0.256 e.Å ⁻³
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²

Treatment of hydrogen atoms	CH Constr., NH located and refined
Programs used	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008) SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	5314 / 0 / 415
Goodness-of-fit on F ²	1.018
R index (all data)	wR2 = 0.0909
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0382

Table 37: Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å²) for compound **102**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
C2	0.7291(3)	0.39325(7)	0.6512(2)	0.0155(5)	1
Cl2	0.69771(7)	0.61684(2)	0.70964(6)	0.01975(15)	1
C3	0.7878(3)	0.36331(6)	0.7414(2)	0.0149(5)	1
Cl3	0.32103(7)	0.21356(2)	0.60692(6)	0.02594(16)	1
C4	0.7511(3)	0.32706(7)	0.6665(2)	0.0153(5)	1
Cl4	0.13249(7)	0.61429(2)	0.75814(6)	0.02030(15)	1
C5	0.7781(3)	0.28728(7)	0.7009(2)	0.0182(5)	1
C6	0.7256(3)	0.26036(7)	0.5938(3)	0.0198(5)	1
C7	0.6473(3)	0.27053(7)	0.4544(3)	0.0221(6)	1
C8	0.6176(3)	0.30927(7)	0.4196(3)	0.0211(5)	1
C9	0.6692(3)	0.33732(7)	0.5259(2)	0.0171(5)	1
C11	1.0071(3)	0.35250(7)	0.9207(2)	0.0194(5)	1
C13	0.7311(2)	0.43487(6)	0.6777(2)	0.0135(5)	1
C14	0.6842(2)	0.46543(6)	0.5851(2)	0.0129(5)	1
C15	0.7139(2)	0.50052(6)	0.6675(2)	0.0133(5)	1
C16	0.6898(2)	0.54052(6)	0.6348(2)	0.0135(5)	1
C17	0.7311(3)	0.56705(6)	0.7462(2)	0.0150(5)	1
C18	0.7981(2)	0.55593(7)	0.8896(2)	0.0149(5)	1
C19	0.8235(2)	0.51707(7)	0.9235(2)	0.0146(5)	1
C20	0.7805(2)	0.48952(6)	0.8122(2)	0.0133(5)	1
C22	0.2213(3)	0.39322(6)	0.6669(2)	0.0148(5)	1
C23	0.3298(2)	0.36621(6)	0.7149(2)	0.0148(5)	1
C24	0.2794(3)	0.32869(7)	0.6567(2)	0.0156(5)	1
C25	0.3400(3)	0.29075(7)	0.6656(2)	0.0177(5)	1
C26	0.2518(3)	0.26141(7)	0.5940(2)	0.0195(5)	1
C27	0.1090(3)	0.26786(7)	0.5110(3)	0.0214(6)	1
C28	0.0494(3)	0.30500(7)	0.4976(2)	0.0196(5)	1
C29	0.1352(3)	0.33518(7)	0.5716(2)	0.0163(5)	1
C31	0.5041(3)	0.35298(7)	0.9326(3)	0.0295(6)	1
C33	0.2186(3)	0.43459(6)	0.6955(2)	0.0137(5)	1
C34	0.1057(2)	0.46151(6)	0.6623(2)	0.0138(5)	1
C35	0.1666(2)	0.49870(6)	0.7092(2)	0.0128(5)	1
C36	0.1072(3)	0.53672(6)	0.7063(2)	0.0144(5)	1
C37	0.2018(3)	0.56637(6)	0.7635(2)	0.0150(5)	1
C38	0.3530(3)	0.56053(7)	0.8257(2)	0.0161(5)	1
C39	0.4129(3)	0.52333(6)	0.8311(2)	0.0140(5)	1
C40	0.3198(2)	0.49288(6)	0.7717(2)	0.0124(5)	1
Cl1	0.76270(7)	0.21087(2)	0.63304(7)	0.02801(17)	1
N1	0.6574(2)	0.37741(6)	0.5192(2)	0.0170(4)	1
N12	0.7882(2)	0.44947(5)	0.8158(2)	0.0140(4)	1
N21	0.1017(2)	0.37412(6)	0.5799(2)	0.0156(4)	1
N32	0.3485(2)	0.45365(6)	0.7620(2)	0.0142(4)	1
O10	0.85941(18)	0.36900(4)	0.88437(15)	0.0173(4)	1
O30	0.46437(17)	0.37566(5)	0.80195(17)	0.0194(4)	1

Table 38: Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for compound **102**.

C2-C3	1.365(3)	C22-C23	1.365(3)
C2-N1	1.385(3)	C22-N21	1.389(3)
C2-C13	1.444(3)	C22-C33	1.440(3)
C12-C17	1.751(2)	C23-O30	1.373(3)
C3-O10	1.377(3)	C23-C24	1.433(3)
C3-C4	1.429(3)	C24-C25	1.407(3)
C13-C26	1.750(2)	C24-C29	1.417(3)
C4-C5	1.407(3)	C25-C26	1.375(3)
C4-C9	1.419(3)	C25-H25	0.9500
C14-C37	1.754(2)	C26-C27	1.398(3)
C5-C6	1.372(3)	C27-C28	1.378(3)
C5-H5	0.9500	C27-H27	0.9500
C6-C7	1.398(3)	C28-C29	1.394(3)
C6-C11	1.750(2)	C28-H28	0.9500
C7-C8	1.378(3)	C29-N21	1.371(3)
C7-H7	0.9500	C31-O30	1.429(3)
C8-C9	1.392(3)	C31-H31A	0.9800
C8-H8	0.9500	C31-H31B	0.9800
C9-N1	1.375(3)	C31-H31C	0.9800
C11-O10	1.443(3)	C33-C34	1.373(3)
C11-H11A	0.9800	C33-N32	1.389(3)
C11-H11B	0.9800	C34-C35	1.422(3)
C11-H11C	0.9800	C34-H34	0.9500
C13-C14	1.369(3)	C35-C36	1.407(3)
C13-N12	1.383(3)	C35-C40	1.423(3)
C14-C15	1.422(3)	C36-C37	1.371(3)
C14-H14	0.9500	C36-H36	0.9500
C15-C16	1.409(3)	C37-C38	1.405(3)
C15-C20	1.417(3)	C38-C39	1.382(3)
C16-C17	1.374(3)	C38-H38	0.9500
C16-H16	0.9500	C39-C40	1.389(3)
C17-C18	1.409(3)	C39-H39	0.9500
C18-C19	1.375(3)	C40-N32	1.373(3)
C18-H18	0.9500	N1-H1	0.87(3)
C19-C20	1.399(3)	N12-H12	0.83(2)
C19-H19	0.9500	N21-H21	0.80(3)
C20-N12	1.371(3)	N32-H32	0.81(3)
C3-C2-N1	108.3(2)	N1-C9-C8	129.9(2)
C3-C2-C13	130.0(2)	N1-C9-C4	108.1(2)
N1-C2-C13	121.7(2)	C8-C9-C4	122.0(2)
C2-C3-O10	122.9(2)	O10-C11-H11A	109.5
C2-C3-C4	108.85(19)	O10-C11-H11B	109.5
O10-C3-C4	128.0(2)	H11A-C11-H11B	109.5
C5-C4-C9	119.0(2)	O10-C11-H11C	109.5
C5-C4-C3	135.5(2)	H11A-C11-H11C	109.5
C9-C4-C3	105.47(19)	H11B-C11-H11C	109.5
C6-C5-C4	117.5(2)	C14-C13-N12	108.98(19)
C6-C5-H5	121.2	C14-C13-C2	130.7(2)
C4-C5-H5	121.2	N12-C13-C2	120.30(19)
C5-C6-C7	123.4(2)	C13-C14-C15	107.47(19)
C5-C6-C11	118.10(18)	C13-C14-H14	126.3
C7-C6-C11	118.49(18)	C15-C14-H14	126.3
C8-C7-C6	119.9(2)	C16-C15-C20	118.9(2)
C8-C7-H7	120.0	C16-C15-C14	134.2(2)
C6-C7-H7	120.0	C20-C15-C14	106.92(19)
C7-C8-C9	118.1(2)	C17-C16-C15	118.0(2)
C7-C8-H8	120.9	C17-C16-H16	121.0
C9-C8-H8	120.9	C15-C16-H16	121.0

Experimenteller Teil

C16-C17-C18	122.8(2)	H31A-C31-H31C	109.5
C16-C17-C12	118.93(17)	H31B-C31-H31C	109.5
C18-C17-C12	118.25(17)	C34-C33-N32	109.1(2)
C19-C18-C17	120.1(2)	C34-C33-C22	131.0(2)
C19-C18-H18	120.0	N32-C33-C22	119.9(2)
C17-C18-H18	120.0	C33-C34-C35	107.3(2)
C18-C19-C20	118.0(2)	C33-C34-H34	126.3
C18-C19-H19	121.0	C35-C34-H34	126.3
C20-C19-H19	121.0	C36-C35-C34	133.9(2)
N12-C20-C19	130.5(2)	C36-C35-C40	118.9(2)
N12-C20-C15	107.38(19)	C34-C35-C40	107.20(19)
C19-C20-C15	122.2(2)	C37-C36-C35	117.6(2)
C23-C22-N21	108.1(2)	C37-C36-H36	121.2
C23-C22-C33	129.9(2)	C35-C36-H36	121.2
N21-C22-C33	121.9(2)	C36-C37-C38	123.4(2)
C22-C23-O30	123.0(2)	C36-C37-C14	118.82(18)
C22-C23-C24	108.8(2)	C38-C37-C14	117.78(17)
O30-C23-C24	128.2(2)	C39-C38-C37	119.8(2)
C25-C24-C29	119.4(2)	C39-C38-H38	120.1
C25-C24-C23	135.2(2)	C37-C38-H38	120.1
C29-C24-C23	105.4(2)	C38-C39-C40	117.9(2)
C26-C25-C24	117.2(2)	C38-C39-H39	121.1
C26-C25-H25	121.4	C40-C39-H39	121.1
C24-C25-H25	121.4	N32-C40-C39	130.4(2)
C25-C26-C27	123.3(2)	N32-C40-C35	107.21(19)
C25-C26-C13	118.56(19)	C39-C40-C35	122.4(2)
C27-C26-C13	118.16(18)	C9-N1-C2	109.27(19)
C28-C27-C26	120.4(2)	C9-N1-H1	124.7(18)
C28-C27-H27	119.8	C2-N1-H1	125.3(17)
C26-C27-H27	119.8	C20-N12-C13	109.24(18)
C27-C28-C29	117.6(2)	C20-N12-H12	129.1(17)
C27-C28-H28	121.2	C13-N12-H12	121.6(17)
C29-C28-H28	121.2	C29-N21-C22	109.3(2)
N21-C29-C28	129.5(2)	C29-N21-H21	129.1(18)
N21-C29-C24	108.3(2)	C22-N21-H21	120.9(19)
C28-C29-C24	122.1(2)	C40-N32-C33	109.2(2)
O30-C31-H31A	109.5	C40-N32-H32	126.9(19)
O30-C31-H31B	109.5	C33-N32-H32	123.9(19)
H31A-C31-H31B	109.5	C3-O10-C11	114.53(17)
O30-C31-H31C	109.5	C23-O30-C31	115.01(18)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 39: Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for compound **102**.The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C2	0.0112(12)	0.0208(12)	0.0146(11)	-0.0010(9)	0.0030(9)	-0.0012(9)
Cl2	0.0198(3)	0.0162(3)	0.0223(3)	0.0013(2)	0.0020(2)	0.0016(2)
C3	0.0119(13)	0.0197(12)	0.0131(11)	-0.0006(9)	0.0021(9)	0.0000(10)
Cl3	0.0331(4)	0.0174(3)	0.0255(3)	-0.0031(2)	0.0015(3)	0.0043(3)
C4	0.0096(12)	0.0204(12)	0.0164(11)	-0.0008(10)	0.0036(9)	-0.0014(9)
Cl4	0.0209(3)	0.0187(3)	0.0204(3)	-0.0018(2)	0.0019(2)	0.0060(2)
C5	0.0155(13)	0.0210(13)	0.0182(12)	0.0006(10)	0.0033(10)	-0.0002(10)
C6	0.0161(14)	0.0156(12)	0.0273(13)	0.0007(10)	0.0030(11)	-0.0001(10)
C7	0.0188(14)	0.0235(13)	0.0230(13)	-0.0050(10)	0.0020(11)	-0.0031(11)
C8	0.0170(14)	0.0268(14)	0.0178(12)	-0.0020(10)	-0.0006(10)	0.0002(11)
C9	0.0109(13)	0.0217(12)	0.0186(12)	-0.0004(10)	0.0025(10)	-0.0004(10)
C11	0.0125(13)	0.0233(13)	0.0210(12)	-0.0010(10)	-0.0001(10)	-0.0005(10)
C13	0.0071(12)	0.0201(12)	0.0138(11)	0.0003(9)	0.0037(9)	0.0008(9)
C14	0.0086(12)	0.0192(12)	0.0111(10)	0.0009(9)	0.0029(9)	-0.0006(9)
C15	0.0095(12)	0.0192(12)	0.0123(11)	0.0024(9)	0.0053(9)	-0.0010(9)
C16	0.0067(12)	0.0210(12)	0.0132(11)	0.0043(9)	0.0032(9)	0.0007(9)
C17	0.0102(12)	0.0165(12)	0.0191(12)	0.0015(9)	0.0052(9)	0.0022(9)
C18	0.0088(12)	0.0203(12)	0.0157(11)	-0.0039(9)	0.0024(9)	-0.0012(9)
C19	0.0093(12)	0.0235(12)	0.0115(11)	0.0000(9)	0.0027(9)	0.0012(10)
C20	0.0088(12)	0.0185(12)	0.0131(11)	0.0023(9)	0.0031(9)	0.0015(9)
C22	0.0130(13)	0.0197(12)	0.0121(11)	0.0018(9)	0.0030(9)	-0.0015(10)
C23	0.0111(13)	0.0176(12)	0.0161(11)	0.0009(9)	0.0035(9)	-0.0020(9)
C24	0.0137(13)	0.0200(12)	0.0137(11)	0.0016(9)	0.0044(9)	-0.0013(10)
C25	0.0159(13)	0.0224(13)	0.0152(11)	0.0006(10)	0.0039(10)	0.0019(10)
C26	0.0248(15)	0.0165(12)	0.0174(12)	-0.0007(10)	0.0048(10)	0.0016(10)
C27	0.0219(14)	0.0205(13)	0.0212(12)	-0.0049(10)	0.0032(11)	-0.0044(11)
C28	0.0149(13)	0.0250(13)	0.0176(12)	-0.0002(10)	0.0003(10)	-0.0004(10)
C29	0.0145(13)	0.0213(12)	0.0148(11)	-0.0001(9)	0.0072(10)	0.0003(10)
C31	0.0325(17)	0.0287(15)	0.0220(13)	0.0043(11)	-0.0074(12)	-0.0067(12)
C33	0.0125(12)	0.0185(12)	0.0105(11)	0.0015(9)	0.0030(9)	-0.0013(9)
C34	0.0094(12)	0.0208(12)	0.0116(11)	0.0034(9)	0.0034(9)	-0.0017(9)
C35	0.0103(12)	0.0215(12)	0.0080(10)	0.0042(9)	0.0049(9)	0.0004(9)
C36	0.0109(12)	0.0224(12)	0.0104(10)	0.0037(9)	0.0028(9)	0.0045(10)
C37	0.0162(13)	0.0168(12)	0.0131(11)	0.0034(9)	0.0056(9)	0.0044(10)
C38	0.0135(13)	0.0199(12)	0.0145(11)	0.0006(9)	0.0019(9)	-0.0015(10)
C39	0.0088(12)	0.0207(12)	0.0123(11)	0.0021(9)	0.0018(9)	0.0000(9)
C40	0.0108(12)	0.0167(12)	0.0111(10)	0.0033(9)	0.0054(9)	0.0025(9)
Cl1	0.0274(4)	0.0161(3)	0.0361(4)	-0.0036(3)	-0.0043(3)	-0.0002(3)
N1	0.0157(11)	0.0201(11)	0.0134(10)	0.0013(8)	-0.0019(8)	0.0008(9)
N12	0.0127(11)	0.0171(11)	0.0114(10)	0.0026(8)	0.0008(8)	0.0026(8)
N21	0.0122(11)	0.0166(11)	0.0168(10)	0.0017(8)	-0.0002(9)	0.0015(8)
N32	0.0089(11)	0.0171(10)	0.0161(10)	0.0028(8)	0.0010(8)	0.0015(8)
O10	0.0174(9)	0.0205(8)	0.0126(8)	-0.0002(7)	-0.0005(7)	0.0036(7)
O30	0.0107(9)	0.0208(9)	0.0242(9)	0.0039(7)	-0.0022(7)	-0.0012(7)

Table 40: Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters (\AA^2) for compound **102**.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H5	0.8306	0.2794	0.7947	0.022	1
H7	0.6147	0.2508	0.3837	0.026	1
H8	0.5633	0.3166	0.3258	0.025	1
H11A	1.0457	0.3551	1.0261	0.029	1
H11B	1.0729	0.3664	0.8669	0.029	1
H11C	1.0032	0.3248	0.8937	0.029	1
H14	0.6399	0.4635	0.4841	0.015	1
H16	0.6463	0.5489	0.5387	0.016	1
H18	0.8257	0.5753	0.9630	0.018	1
H19	0.8689	0.5092	1.0197	0.018	1
H25	0.4378	0.2856	0.7189	0.021	1
H27	0.0527	0.2465	0.4635	0.026	1
H28	-0.0467	0.3099	0.4400	0.024	1
H31A	0.6045	0.3602	0.9839	0.044	1
H31B	0.5022	0.3251	0.9075	0.044	1
H31C	0.4329	0.3580	0.9962	0.044	1
H34	0.0054	0.4563	0.6166	0.017	1
H36	0.0052	0.5417	0.6660	0.017	1
H38	0.4139	0.5821	0.8639	0.019	1
H39	0.5145	0.5187	0.8740	0.017	1
H12	0.824(3)	0.4348(7)	0.885(3)	0.021(7)	1
H32	0.428(3)	0.4427(8)	0.790(3)	0.027(8)	1
H1	0.601(3)	0.3903(8)	0.449(3)	0.031(8)	1
H21	0.033(3)	0.3862(7)	0.534(3)	0.022(7)	1

Table 41: Torsion angles [°] for compound **102**.

N1-C2-C3-O10	-176.3(2)	C24-C25-C26-C27	1.9(4)
C13-C2-C3-O10	2.3(4)	C24-C25-C26-Cl3	-178.14(17)
N1-C2-C3-C4	-0.9(3)	C25-C26-C27-C28	-0.1(4)
C13-C2-C3-C4	177.6(2)	Cl3-C26-C27-C28	179.90(19)
C2-C3-C4-C5	-179.5(3)	C26-C27-C28-C29	-1.2(4)
O10-C3-C4-C5	-4.5(4)	C27-C28-C29-N21	-178.2(2)
C2-C3-C4-C9	0.9(3)	C27-C28-C29-C24	0.8(3)
O10-C3-C4-C9	175.9(2)	C25-C24-C29-N21	-179.81(19)
C9-C4-C5-C6	1.4(3)	C23-C24-C29-N21	-0.4(2)
C3-C4-C5-C6	-178.2(3)	C25-C24-C29-C28	1.0(3)
C4-C5-C6-C7	-0.2(4)	C23-C24-C29-C28	-179.6(2)
C4-C5-C6-Cl1	178.24(18)	C23-C22-C33-C34	-171.7(2)
C5-C6-C7-C8	-1.0(4)	N21-C22-C33-C34	7.5(4)
Cl1-C6-C7-C8	-179.40(19)	C23-C22-C33-N32	11.5(4)
C6-C7-C8-C9	0.9(4)	N21-C22-C33-N32	-169.2(2)
C7-C8-C9-N1	178.7(2)	N32-C33-C34-C35	0.1(2)
C7-C8-C9-C4	0.3(4)	C22-C33-C34-C35	-176.9(2)
C5-C4-C9-N1	179.8(2)	C33-C34-C35-C36	-179.5(2)
C3-C4-C9-N1	-0.5(3)	C33-C34-C35-C40	-0.1(2)
C5-C4-C9-C8	-1.5(3)	C34-C35-C36-C37	179.7(2)
C3-C4-C9-C8	178.2(2)	C40-C35-C36-C37	0.4(3)
C3-C2-C13-C14	173.6(2)	C35-C36-C37-C38	-0.7(3)
N1-C2-C13-C14	-8.0(4)	C35-C36-C37-Cl4	178.66(15)
C3-C2-C13-N12	-6.0(4)	C36-C37-C38-C39	0.0(3)
N1-C2-C13-N12	172.4(2)	Cl4-C37-C38-C39	-179.39(17)
N12-C13-C14-C15	0.5(3)	C37-C38-C39-C40	1.0(3)
C2-C13-C14-C15	-179.2(2)	C38-C39-C40-N32	-179.9(2)
C13-C14-C15-C16	-179.1(2)	C38-C39-C40-C35	-1.3(3)
C13-C14-C15-C20	0.2(3)	C36-C35-C40-N32	179.50(18)
C20-C15-C16-C17	-0.7(3)	C34-C35-C40-N32	0.0(2)
C14-C15-C16-C17	178.5(2)	C36-C35-C40-C39	0.6(3)
C15-C16-C17-C18	1.1(3)	C34-C35-C40-C39	-178.90(19)
C15-C16-C17-Cl2	-178.27(17)	C8-C9-N1-C2	-178.6(2)
C16-C17-C18-C19	-0.6(3)	C4-C9-N1-C2	0.0(3)
Cl2-C17-C18-C19	178.71(17)	C3-C2-N1-C9	0.6(3)
C17-C18-C19-C20	-0.2(3)	C13-C2-N1-C9	-178.1(2)
C18-C19-C20-N12	-177.9(2)	C19-C20-N12-C13	179.7(2)
C18-C19-C20-C15	0.6(3)	C15-C20-N12-C13	1.1(2)
C16-C15-C20-N12	178.6(2)	C14-C13-N12-C20	-1.0(3)
C14-C15-C20-N12	-0.8(2)	C2-C13-N12-C20	178.7(2)
C16-C15-C20-C19	-0.2(3)	C28-C29-N21-C22	179.8(2)
C14-C15-C20-C19	-179.5(2)	C24-C29-N21-C22	0.7(3)
N21-C22-C23-O30	178.97(19)	C23-C22-N21-C29	-0.7(2)
C33-C22-C23-O30	-1.7(4)	C33-C22-N21-C29	179.9(2)
N21-C22-C23-C24	0.4(3)	C39-C40-N32-C33	178.9(2)
C33-C22-C23-C24	179.7(2)	C35-C40-N32-C33	0.1(2)
C22-C23-C24-C25	179.3(2)	C34-C33-N32-C40	-0.1(2)
O30-C23-C24-C25	0.8(4)	C22-C33-N32-C40	177.28(19)
C22-C23-C24-C29	0.0(3)	C2-C3-O10-C11	-125.9(2)
O30-C23-C24-C29	-178.5(2)	C4-C3-O10-C11	59.7(3)
C29-C24-C25-C26	-2.2(3)	C22-C23-O30-C31	127.4(2)
C23-C24-C25-C26	178.6(2)	C24-C23-O30-C31	-54.3(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 42: Hydrogen bonds for compound **102** [\AA and $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
N12-H12...O10	0.83(2)	2.27(2)	2.870(2)	129(2)
N32-H32...O30	0.81(3)	2.32(3)	2.866(3)	126(2)
N1-H1...Cl2#1	0.87(3)	2.85(3)	3.523(2)	135(2)
N21-H21...Cl4#2	0.80(3)	2.84(3)	3.465(2)	136(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x+1, -y+1, -z+1$ #2 $-x, -y+1, -z+1$

9. Literatur

- [1] T. J. Jan Bergman, Niklas Wahlström, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2001**, 80, 1-71.
- [2] C. A. Merlic, Y. You, D. M. McInnes, A. L. Zechman, M. M. Miller, Q. Deng, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5199-5212.
- [3] a) J. Bergman, B. Pelcman, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 824-828;
b) R. Bonjouklian, T. A. Smitka, L. E. Doolin, R. M. Molloy, M. Debono, S. A. Shaffer, R. E. Moore, J. B. Stewart, G. M. L. Patterson, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7739-7750.
- [4] E. J. Gilbert, J. W. Ziller, D. L. Van Vranken, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16553-16564.
- [5] E. M. Beccalli, M. L. Gelmi, A. Marchesini, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6909-6918.
- [6] M. Somei, Kodama, A. , *Heterocycles* **1992**, 34, 1285.
- [7] C. A. Merlic, D. M. McInnes, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7661-7664.
- [8] C. A. Merlic, D. M. McInnes, Y. You, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6787-6790.
- [9] J. T. Link, S. Raghavan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 552-553.
- [10] a) J. L. Wood, B. M. Stoltz, S. N. Goodman, K. Onwueme, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9652-9661;
b) J. L. Wood, B. M. Stoltz, S. N. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10656-10657.
- [11] M. Prudhomme, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 123-140.
- [12] M. Gallant, J. T. Link, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 343-349.
- [13] M. M. Faul, L. L. Winneroski, C. A. Krumrich, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2465-2470.
- [14] T. Kaneko, H. Wong, K. T. Okamoto, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4015-4018.
- [15] B. H. Long, Rose, William C., Vyas, Dolatrai M., Matson, James A., Forenza, Salvatore, *Curr. Med. Chem.- Anti-Cancer Agents* **2002**, 2, 255-266.
- [16] S. Akinaga, Sugiyama, Kazuyo, Akiyama, Tadakazu, *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, 15, 43-52.
- [17] H. Nakano, Omura, Satoshi, *J. Antibiot.* **2009**, 62, 17-26.
- [18] D. E. Williams, J. Davies, B. O. Patrick, H. Bottriell, T. Tarling, M. Roberge, R. J. Andersen, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3501-3504.
- [19] B. C. Loosley, R. J. Andersen, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1152-1154.
- [20] K. N. Nakase, S.; Hiriyama, M.; Kondo, H.; Kojiri, K.; Suda, H., in *JP 2000178274*, Banyu Pharmaceut, Japan, **2000**.

- [21] F.-Y. Chang, S. F. Brady, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9996-9999.
- [22] T. Kimura, S. Kanagaki, Y. Matsui, M. Imoto, T. Watanabe, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4418-4421.
- [23] K. S. Ryan, *PLoS ONE* **2011**, *6*, e23694.
- [24] Y.-L. Du, T. Ding, K. S. Ryan, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2538-2541.
- [25] Y.-L. Du, T. Ding, B. O. Patrick, K. S. Ryan, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5635-5638.
- [26] P. Ngernmeesri, S. Soonkit, A. Konkhum, B. Kongkathip, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1621-1624.
- [27] M. Wohlfahrt, Dissertation, Philipps-Universität Marburg (Marburg), **2011**.
- [28] J. Roßbach, J. Baumeister, K. Harms, U. Koert, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 662-665.
- [29] S. Astin, A. C. C. Newman, H. L. Riley, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1933**, 391-394.
- [30] M. Regitz, H.-G. Adolph, *Liebigs Ann.* **1969**, *723*, 47-60.
- [31] A. Saba, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 695-699.
- [32] H. H. Wasserman, W. T. Han, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3743-3746.
- [33] M. B. L. F. Tietze, *Organic Syntheses* **1998**, *71*, 214-217.
- [34] H. H. Wasserman, K. Lee, M. Xia, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2511-2514.
- [35] J. H. Lai, H. Pham, D. G. Hangauer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1872-1874.
- [36] R. M. T. P. M. Kochergin, *Zh. Org. Khim.* **1994**, *30*, 986-988.
- [37] J. Chen, R. F. Cunico, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5509-5511.
- [38] R. Hua, H.-a. Takeda, Y. Abe, M. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 974-976.
- [39] C. Chen, in *PCT Int. Appl., Vol. 2008124848*, **2008**.
- [40] a) A. Fiumana, K. Jones, *Chem. Commun.* **1999**, 1761-1762;
b) A. Fiumana, K. Jones, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4209-4211.
- [41] S. G. Newman, V. Aureggi, C. S. Bryan, M. Lautens, *Chem. Commun.* **2009**, 5236-5238.
- [42] G. Della Sala, D. Capozzo, I. Izzo, A. Giordano, A. Iommazzo, A. Spinella, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8839-8841.
- [43] J. Bergman, L. Venemalm, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2495-2497.
- [44] S. G. Newman, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11416-11417.
- [45] B. Jiang, K. Tao, W. Shen, J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6342-6344.
- [46] P. Li, Y. Ji, W. Chen, X. Zhang, L. Wang, *RSC Advances* **2013**, *3*, 73-78.
- [47] B. Patent, in *Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige*, vol. 7, p. 267.

-
- [48] A. Baeyer, *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 55.
- [49] M. V. B. Rao, U. K. Syam Kumar, H. Ila, H. Junjappa, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11563-11578.
- [50] A. P. Gaywood, H. McNab, *Synthesis* **2010**, *2010*, 1361-1364.
- [51] BASF, Patentnummer DE152548.
- [52] R. Arnold, W. Nutter, W. Stepp, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 117-118.
- [53] P. W. Kexin Liu, Jin Liu, Guosheng Huang, *Synthesis* **2010**, *21*, 3623-3626.
- [54] Q. Liu, G. Li, H. Yi, P. Wu, J. Liu, A. Lei, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2353-2357.
- [55] P. Y. Choy, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 80-84.
- [56] D. Lubriks, I. Sokolovs, E. Suna, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4324-4327.
- [57] R. V. S. Nirogi, A. D. Deshpande, R. Kambhampati, R. K. Badange, L. Kota, A. V. Daulatabad, A. K. Shinde, I. Ahmad, V. Kandikere, P. Jayarajan, P. K. Dubey, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 346-349.
- [58] O. Onyeibor, S. L. Croft, H. I. Dodson, M. Feiz-Haddad, H. Kendrick, N. J. Millington, S. Parapini, R. M. Phillips, S. Seville, S. D. Shnyder, D. Taramelli, C. W. Wright, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2701-2709.
- [59] R. V. S. Nirogia, R. Kambhampati, A. V. Daulatabad, P. Gudla, M. Shaikh, P. K. Achanta, A. K. Shinde, P. K. Dubey, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26*, 341-349.
- [60] S. Matsumoto, D. Samata, M. Akazome, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 111-114.
- [61] J. Bergman, N. Eklund, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1439-1443.
- [62] I. Saito, T. Morii, S. Matsugo, T. Matsuura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 977-979.
- [63] D. S. C. Black, N. Kumar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 441-442.
- [64] K. Jesudoss, P. C. Srinivasan, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1701-1708.
- [65] Z.-J. Wang, F. Yang, X. Lv, W. Bao, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 967-970.
- [66] R. L. Hudkins, J. L. Diebold, F. D. Marsh, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6218-6220.
- [67] X. Qi, H. Bao, U. K. Tambar, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10050-10053.
- [68] S. S. Labadie, E. Teng, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4250-4254.
- [69] H. A. Duong, S. Chua, P. B. Huleatt, C. L. L. Chai, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9177-9180.
- [70] G. Palmisano, M. Santagostino, *Synlett* **1993**, *1993*, 771-773.
- [71] P. Gmeiner, J. Kraxner, B. Bollinger, *Synthesis* **1996**, *1996*, 1196-1198.
- [72] J. Kraxner, M. Arlt, P. Gmeiner, *Synlett* **2000**, *2000*, 125-127.

- [73] X. Han, W. Ouyang, B. Liu, W. Wang, P. Tien, S. Wu, H.-B. Zhou, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8463-8475.
- [74] W. Zhuang, N. Gathergood, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009-1013.
- [75] M. P. A. Lyle, N. D. Draper, P. D. Wilson, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 901-904.
- [76] S. Nakamura, K. Hyodo, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1443-1448.
- [77] Y. Hui, W. Chen, W. Wang, J. Jiang, Y. Cai, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3174-3178.
- [78] E. G. Gutierrez, C. J. Wong, A. H. Sahin, A. K. Franz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5754-5757.
- [79] P. Chauhan, S. S. Chimni, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7709-7713.
- [80] J. Nie, G.-W. Zhang, L. Wang, A. Fu, Y. Zheng, J.-A. Ma, *Chem. Commun.* **2009**, 2356-2358.
- [81] J. Lv, L. Zhang, Y. Zhou, Z. Nie, S. Luo, J.-P. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6610-6614.
- [82] J. Lv, L. Zhang, Y. Zhou, Z. Nie, S. Luo, J.-P. Cheng, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6740-6744.
- [83] J. Liu, P. Li, W. Chen, L. Wang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10052-10054.
- [84] S. e. a. Hoelder, in *PCT Int. Appl.*, **2005**.
- [85] C. Wang, J. Sperry, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2584-2587.
- [86] M. Assmann, Bachelorarbeit, Philipps-Universität Marburg (Marburg), **2012**.
- [87] U. Pindur, Kim, M. , *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6427-6438.
- [88] A. Bäcker, Bachelorarbeit, Philipps-Universität Marburg (Marburg), **2012**.
- [89] F. Kilgenstein, Bachelorarbeit, Philipps-Universität Marburg (Marburg), **2013**.
- [90] M. Leonowicz, Bachelorarbeit, Philipps-Universität (Marburg), **2014**.